MENARCHE, ZYKLUS UND FERTILITÄT BEI PATIENTINNEN MIT ANDRENOGENITALEM SYMDROM

Monika Grau

Diss.
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0029

AUS DER ENDOKRINOLOGISCHEN ABTEILUNG
LEITER: Prof. Dr. D. Knorr
DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
IM DR. V. HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
DIREKTOR: Prof. Dr. H.B. Hadorn

MENARCHE, ZYKLUS UND FERTILITÄT BEI PATIENTINNEN MIT ADRENOGENITALEM SYNDROM

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Elisabeth Grau
aus
München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. März 1984

Für die Überlassung des Themas
und die freundliche Betreuung
danke ich meinem Doktorvater
Prof. Dr. D. Knorr

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung
2.	Theoretischer Teil
2.1.	Kurze Darstellung des AGS
2.1.1.	Häufigkeit des AGS
2.1.2.	Pathogenese des AGS
2.1.3.	Klinik des AGS
2.2.	Hormonmuster beim AGS
2.3.	Pubarche,Thelarche und Menarche bei Mädchen mit AGS
2.3.1.	Pubarche bei AGS-Patientinnen
2.3.2.	Thelarche bei AGS-Patientinnen
2.3.3.	Menarche bei AGS-Patientinnen
2.4.	Der menstruelle Zyklus bei Patientinnen mit AGS
2.5.	Untersuchungen der Ovarien und der Hoden bei Patienten mit AGS
2.6.	Fertilität,Schwangerschaft und Geburt bei AGS
3.	Eigene Untersuchungen
3.1.	Ziel der vorliegenden Studie an Patientinnen mit AGS
3.2.	Patientengruppe und Methodik

3.3. Ergebnisse der vorliegenden Studie am Dr. v. Hauner'schen Kinderspital

3.3.1. Pubarche-, Thelarche- und Menarchealter der AGS-Patientinnen an unserer Klinik

3.3.1.1. Pubarche, Thelarche und Menarche bei AGS ohne und mit Salzverlust

3.3.1.2. Einfluß des Therapiebeginns auf Pubarche, Thelarche und Menarche bei AGS

3.3.1.3. Chronologisches Alter und Knochenalter bei Menarche

3.3.2. Der menstruelle Zyklus bei AGS-Patientinnen an unserer Klinik

3.3.2.1. Zyklusübersicht bei AGS-Patientinnen an unserer Klinik

3.3.2.2. Ursachen der Zyklusstörungen bei Patientinnen mit AGS

3.3.2.2.1. Einfluß des Therapiebeginns auf den Zyklus der AGS-Patientinnen

3.3.2.2.2. Auswirkung mangelnder Compliance auf den menstruellen Zyklus bei AGS

3.3.2.2.3. Auswirkungen von Schwierigkeiten bei der hormonellen Einstellung auf den menstruellen Zyklus

3.3.2.2.4. Vergleich der Entwicklung des Knochenalters mit dem späteren Zyklusgeschehen bei AGS

3.3.2.2.5. Auswirkung der Pubes-entwicklung und des Virilisierungsgrades auf den menstruellen Zyklus der AGS-Patientinnen

3.3.2.3. Art und Häufigkeit der Menstruationsstörungen bei Patientinnen mit AGS

3.3.3. Konzeption, Kontrazeption, Schwangerschaft und Geburt bei AGS-Patientinnen an unserer Klinik
4. Diskussion
Vergleich der Ergebnisse aus der Fachliteratur mit den Untersuchungen an unserer Klinik
4.1. Pubarche, Thelarche und Menarche bei Patientinnen mit AGS
4.2. Der menstruelle Zyklus bei Patientinnen mit AGS
4.3. Konzeption und Schwangerschaft bei Frauen mit AGS
5. Zusammenfassung

LITERATURVERZEICHNIS

LISTE DER ABKÜRZUNGEN :

AGS	Adrenogenitales Syndrom
CAH	congenital adrenal hyperplasia
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
LH-RH	LH - Releasing-Hormon
NNR	Nebennierenrinde
STH	Somatotropes Hormon
SV	Salzverlust
prim.A.	primäre Amenorrhoe
sek. A.	sekundäre Amenorrhoe

1. E I N L E I T U N G

Beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (AGS) oder "congenital adrenal hyperplasia" (CAH) handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselstörung in der Steroidhormonsynthese der Nebennierenrinde.
1950 fanden Wilkins (1950) und Bartter (1950) unabhängig voneinander den Schlüssel zur Therapie dieses Krankheitsbildes.
1958 entdeckte Bongiovanni (1958) den häufigsten zugrundeliegenden Enzymdefekt.

Die vorliegende Arbeit behandelt Fragen der Pubertät, des Zyklus und der Fertilität bei Patientinnen mit angeborenem AGS, wobei Ergebnisse aus der Literatur mit einer eigenen Studie an 35 Patientinnen verglichen werden.

2. T H E O R E T I S C H E R T E I L

2. 1. Kurze Darstellung des AGS

2. 1. 1. Häufigkeit des AGS

Die Häufigkeit des adrenogenitalen Syndroms wird im mitteleuropäischen Raum mit 1 : 5041 (Prader 1962) angegeben.
Eine andere Studie errechnet eine Incidenz von 1 : 9831 für das Einzugsgebiet München (Mauthe 1977).
Damit ist das AGS das häufigste Erbleiden nach der Mucoviscidose und steht an erster Stelle bei den Enzymdefekten des Kindesalters.

2. 1. 2. Pathogenese des AGS

Die drei wichtigsten zugrundeliegenden Enzymstörungen sind der 21 - Hydroxylasemangel, der 11β- Hydroxylasemangel und der 3β- Dehydrogenasemangel.
Der 21 - Hydroxylasemangel kommt in einer Häufigkeit von 95% vor (New 1968); auf ihn beziehen sich auch sämtliche Aussagen in dieser Arbeit.
Man unterscheidet zwei Formen des 21 - Hydroxylasemangels, das unkomplizierte AGS ohne Salzverlust und das AGS mit Salzverlust.
Es steht nicht eindeutig fest, ob zwei Isoenzyme der Hydroxylase für das Vorliegen der beiden AGS - Typen verantwortlich sind, oder ob unterschiedliche Ausprägungsgrade des gleichen Enzymdefekts zugrundliegen (Prader und Zachmann in Labhardt 1978).
Die beiden AGS - Typen werden wohl unabhängig voneinander vererbt, da in einer Familie immer nur der gleiche AGS - Typ auftritt (Childs 1956).
Beiden Formen des AGS gemeinsam ist die durch den 21 - Hydroxylasedefekt verminderte Cortisolproduktion.

Cortisol stellt die entscheidende Regelgröße im Rückkoppelungsmechanismus zwischen Nebennierenrinde und Hypothalamus/Hypophyse dar.

Ein herabgesetzter Cortisolspiegel führt zu einer vermehrten Sekretion von adrenocorticotropem Hormon. Die verstärkte Stimulation der Steroidhormonsynthese bewikt eine Nebennierenrinde - Hyperplasie. Der Block in der 21 - Hydroxylation verursacht die pathologische Vermehrung der Cortisolvorstufen, insbesondere des Progesterons und des 17 -α- Hydroxyprogesterons (Eberlein 1956; Grumbach 1956; Jailer 1955).

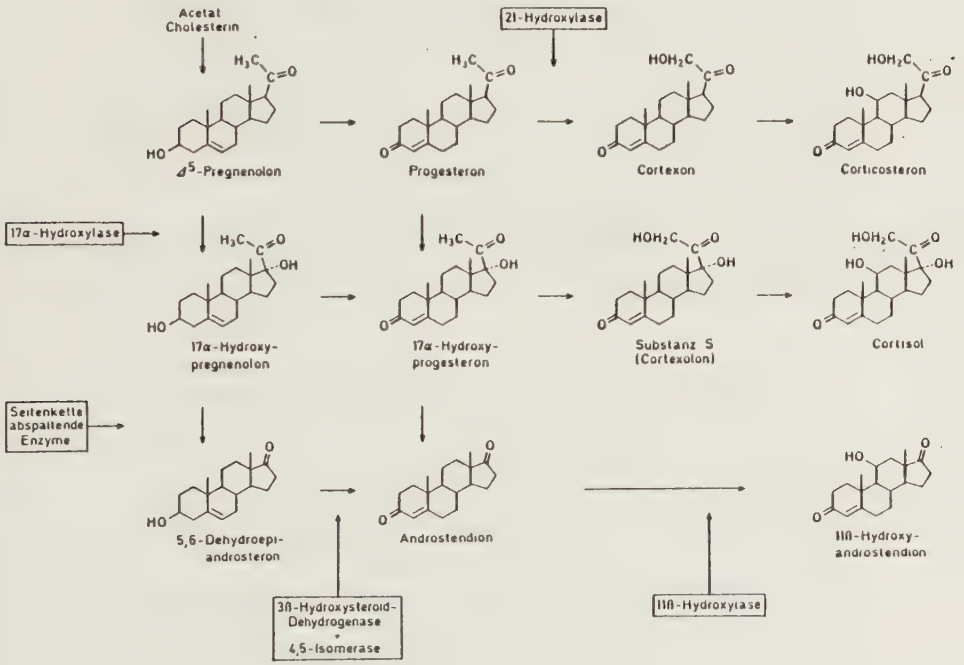


Abb.1 Vereinfachte schematische Übersicht über die Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde beim Menschen (nach Zander 1969)

Durch Abspaltung der C_{17} - Seitenketten werden die genannten Steroide zu den Androgenen Dehydroepiandrosteron, Androstendion und Testosteron metabolisiert, welche die prä- und postnatale Virilisierung der AGS - Mädchen verursachen.
Die im Plasma vermehrt anfallenden Steroide, sowie ihre Urinmetaboliten ermöglichen Diagnostik und Klassifizierung des AGS.
Zur Therapiekontrolle gibt man den Urinbestimmungen von Pregnantriol (Bongiovanni 1953), Pregnantriolon und den 17 - Ketosteroiden im 24 - Stundenharn den Vorzug (Prader und Zachmann in Labhardt 1978), da Einzelbestimmungen im Plasma je nach Tageszeit und Streßlage erheblich schwanken (Atherden 1972).

Betrifft die Enzymstörung nicht nur die Cortisolsynthese, sondern zusätzlich die Mineralcorticoidbildung, so entsteht durch den Aldosteronmangel (New 1970 I) ein AGS mit Salzverlustsyndrom (Pham-Huu-Trung 1976).
Ungefähr die Hälfte der AGS - Patienten ist davon betroffen (Bacon 1979).

2. 1. 3. Klinik des AGS

Die Symptome des Salzverlustes setzen bei beiden Geschlechtern meist allmählich, gelegentlich stürmisch im Alter von einigen Tagen bis Wochen ein.
Besonders nach einer Infektion (Streß) können ohne Behandlung bedrohliche Krisen mit schwerer Exsiccose und hypovolämischem Schock auftreten.
Eine Virilisierung des äußeren Genitale beim Mädchen, die stärker ausgeprägt ist (Prader IV - V, siehe Erläuterungen auf Seite 6), kann ebenfalls Hinweis auf das Vorliegen eines Salzverlustes sein (Jones 1970, Qazi 1972, Riddick 1975a).

Die Virilisierung der AGS-Mädchen beruht bei beiden Formen des 21 - Hydroxylasedefektes auf den prä- und postnatal erhöhten Androgenen.
Während das innere Genitale und das chromosomale Geschlecht bei AGS - Patientinnen immer weiblich sind, wird das äußere Genitale durch die verstärkte Androgenwirkung vermännlicht.Diese Konstellation bezeichnet man als Pseudohermaphroditismus femininus.
Aus der Art der Virilisierung läßt sich etwa ableiten, wann der erhöhte androgene Stimulus wirksam wurde:

" Vor der 12.Fetalwoche

- Hemmung des Descensus vaginae
- persistierender Sinus urogenitalis
- Fusion der Labien
- Ausbildung eines Phallus

Nach der 14.Fetalwoche

- keine Persistenz des Sinus urogenitalis
- keine vollständige Fusion der Labien
- Klitorisshypertrophie mit und ohne Einbeziehung der Urethra."

(nach Schmidt - Matthiesen 1979)

Die Virilisierung der Mädchen erreicht unterschiedliche Grade, von der leichten Klitorishypertrophie bis zu männlichem Aussehen.

Der Genitalbefund wird nach Prader in 5 Typen eingeteilt:

Typ I Klitorisvergrößerung bei sonst weiblichem Genitale

Typ II Klitorisvergrößerung und trichterförmiger Sinus urogenitalis in dessen Tiefe Vagina und Urethra sichtbar sind

Typ III Langer enger, aber immer noch trichterförmiger Sinus urogenitalis

Typ IV Kleine Urogenitalöffnung an der Basis des Phallus bei Canalis urogenitalis

Typ V Komplette Virilisierung des äußeren Genitale

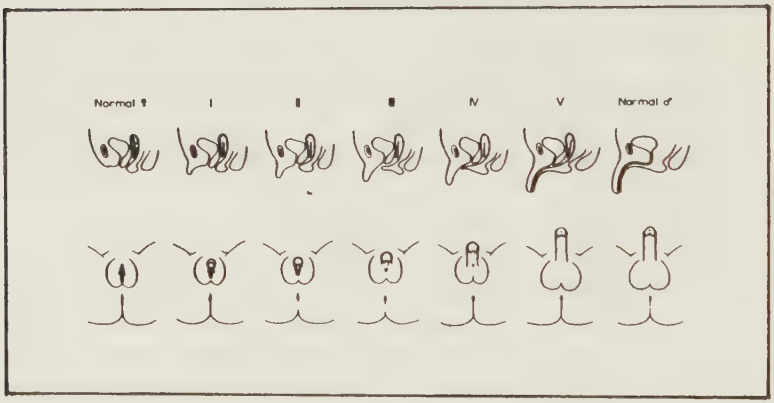


Abb.2 Schematische Darstellung der Genitaltypen I - V beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom des Mädchens (nach Prader 1954)

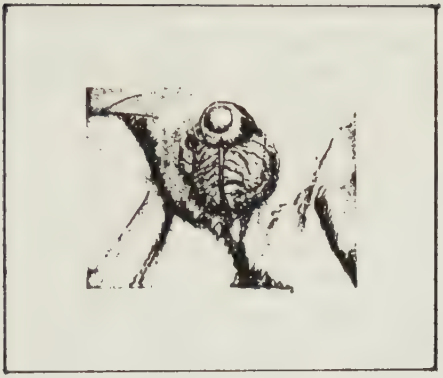


Abb. 3 Scrotumähnliche Fusion der Labien mit peniformem Gebilde,an dem der Sinus urogenitalis mündet bei einem AGS-Mädchen
(nach Jones 197o)

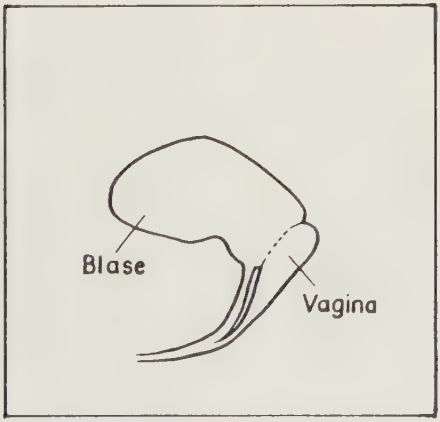


Abb. 4 Schematische Darstellung der Urethra,Blase und Vagina nach Kontrastfüllung von der Urogenitalöffnung aus. (Prader IV) (nach Prader 1954, 3)

Die Vermännlichung des äußeren Genitale geht auch unter der Substitutionsbehandlung mit Cortisol nicht mehr zurück und erfordert in schweren Fällen (Prader $\geqslant$ II) einen chirurgischen Eingriff.

Beim unbehandelten Mädchen kommt es zu heterosexuellen Form der Pseudopubertas praecox mit Pubarche zwischen dem 2. - 5. Lebensjahr und zum Behaarungstyp nach männlichem Muster; später fallen männlicher Körperbau, Stimmbruch und eine gelegentlich vorhandene Glatze auf. Ohne Therapie bleiben die Brüste unterentwickelt.
Da die Androgenüberproduktion der Nebennierenrinde die Gonadotropinsekretion hemmt, entsteht eine primäre Amenorrhoe (hypogonadotroper Hypogonadismus).

Bei der echten Pubertas praecox hingegen setzt die Gonadotropinbildung verfrüht ein und bewirkt eine vorzeitige Geschlechtsreife vor dem 8. Lebensjahr.

Bei männlichen AGS - Patienten entwickelt sich das Genitale zunächst ganz normal. Gelegentlich sind Makrogenitosomie und Hyperpigmentation schon bei Geburt nachweisbar. Zum Teil jedoch wird die Diagnose erst gestellt, wenn bei einer jüngeren Schwester ein AGS auftritt oder wenn die Jungen durch zunehmende Symptome einer isosexuellen Pseudopubertas praecox auffällig werden. Der Penis zeigt im Laufe der ersten Lebensjahre eine zunehmende Vergrößerung, während die Hoden meist klein bleiben, was Infertilität zur Folge haben kann.
Außerdem führt der Enzymdefekt, der bei beiden Geschlechtern gleich häufig vorkommt, durch den erhöhten anabolen Androgeneinfluß zu beschleunigtem Körperwachstum mit akzelerierter Knochenreifung.

Doch der anfängliche Größenvorsprung der Mädchen und Jungen mit AGS wird durch den frühzeitigen Epiphysenschluß gebremst. Unbehandelte Patienten erreichen eine Endgröße von nur 135 - 155 cm. Therapie seit dem ersten Lebensjahr läßt eine Größe von etwa 157,4 $\pm$ 7,3 cm erwarten (Klingensmith 1977a und 1977b).

Die Kausaltherapie aller Formen des kongenitalen AGS besteht in einer lebenslangen Substitution von Cortisol in physiologischen Dosen oder leicht darüber. Dadurch wird die erhöhte ACTH - Sekretion gehemmt und gleichzeitig die Überproduktion der androgenen Steroide verhindert.
Patienten mit Salzverlustsyndrom brauchen zusätzlich ein Mineralcorticoid um den Aldosteronmangel auszugleichen.

2. 2. Hormonmuster beim AGS

Über den Einfluß erhöhter Androgenspiegel auf das Zwischenhirn - Hypophysensystem liegen widersprüchliche experimentelle Ergebnisse vor.
Gorski (1963) stellte nach seinen Experimenten an Ratten die Hypothese auf,daß die Zufuhr niedrig dosierter Androgene zwischen dem ersten und zehnten Lebenstag zu einer bleibenden Umstimmung des weiblichen Hypothalamus in männlicher Richtung führen kann.

Auch Barraclough (1961 und 1966) und Dupon (1971) erklärten die Sterilität, die sich nach der Verabreichung von Androgenen an präpubertären weiblichen Ratten einstellte,durch eine hypothalamische Dysfunktion.

Andererseits schloß Verjans (1975) aus seinen Experimenten mit männlichen Ratten,daß adrenale Androgene nicht wesentlich in das Regulationssystem Hypothalamus - Hypophyse - Gonade eingreifen.

Mallampati (1973)konnte kein männliches Gonadotropinmuster bei seinen mit Androgenen behandelten Ratten-Weibchen feststellen.

Ergebnisse dieser Tierexperimente auf den Menschen zu übertragen,erscheint problematisch,da Grundgrößen wie z.B. die Androgendosis und die Expositionszeit nur schwer zu vergleichen sind.

Untersuchungen am Menschen lieferten bisher keinen Beweis dafür, daß Androgene die zyklische Ausschüttung von LRF, FSH und LH für immer unterbinden.

Von großer Bedeutung ist der Zusammenhang zwischen der FSH / LH Sekretion und der vorausgegangenen Therapie.

Wentz (1976) führte an zehn AGS - Patientinnen FSH - und LH - Messungen nach LH - RH - Applikation durch.Fünf Mädchen standen vor der Menarche,fünf hatten bereits Monatsblutungen.

AGS - Patientinnen unter adäquater Therapie zeigten eine normale Gonadotropinausschüttung.Dagegen wiesen ungenügend substituierte AGS-Mädchen ein gegenüber ihrem Skeletalter "zurückgebliebenes oder atypisches (weder präpubertäres noch adultes) Sekretionsmuster auf". Stevens (1968) und Pertzelan (1978) fanden sogar erhöhte Gonadotropinwerte bei unbehandelten AGS-Patienten, entsprechend ihrem fortgeschrittenen Knochenalter.

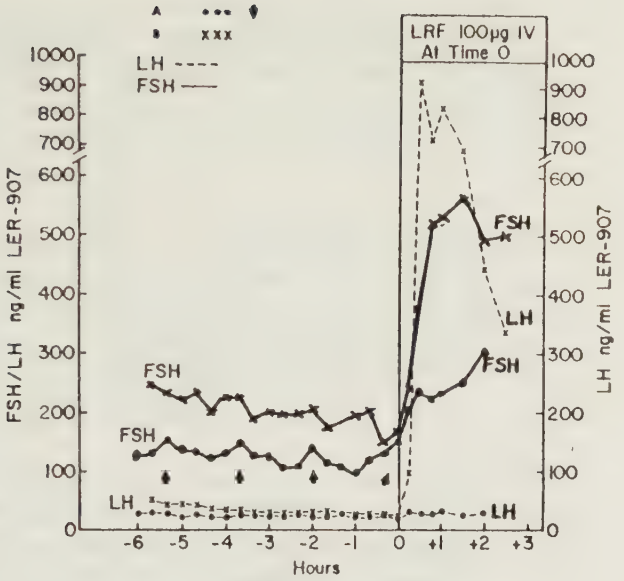


Abb. 5: Gonadotropinsekretion vor und nach LH - RH - Applikation bei zwei prämenarchealen Patientinnen unter guter Therapie.
(Patientin A: 11,5 Jahre alt
Patientin B: 13 Jahre alt)
Befund: Gonadotropinsekretion entpricht der gesunder Mädchen.
Die Pfeile (↑) zeigen Hormonausschüttungen an, die 2o % über der Basissekretion liegen.
(nach Wentz 1976)

Bei einer AGS - Patientin (Patient D) unter schlechter therapeutischer Kontrolle mit primärer Amenorrhoe und adultem Knochenalter konnte Wentz (1977) nach einem Jahr konsequenter Therapie eine Normalisierung der Gonadotropine erreichen.

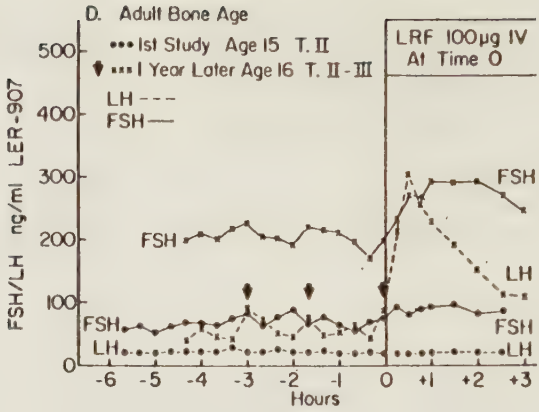


Abb. 6: Gonadotropinmuster der 15-jährigen Patientin D (primäre Amenorrhoe, adultes Knochenalter) vor und nach Therapieverbesserung. (••• vor, ××× nach) In dem zweiten Test 1 Jahr später, nachdem konsequente Therapie 3 Monate beibehalten worden war, erstmals Antwort auf LRF. Pfeile bedeuten 2o % Sekretionszunahme über die Basisausschüttung (nach Wentz 1877).

Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, daß die zyklische Funktion der Hypophysen - Hypothalamusareals durch hohe Androgenmengen temporär gestört werden kann, daß aber die Hypophyse bei adäquat therapiertem AGS durchaus zu einer normalen Reaktion auf Releasingfaktoren fähig ist.

Sowohl präpupertäre (Reiter 1975) als auch pubertäre (Kirkland 1974;Reiter 1975;Ghali 1977) AGS - Patientinnen unter ausreichender Substitutionstherapie wiesen meist normale Plasmaspiegel von LH und FSH auf,trotz gleichzeitig erhöhter Testosteronspiegel (Richards 1977; Ghali 1977).

Mit einem neuen LH - RH - Analogon,auf das gesunde Frauen und Männer qualitativ und quantitativ verschieden reagieren,konnte ebenfalls gezeigt werden,daß das FSH / LH Sekretionsmuster der therapierten AGS - Mädchen dem gesunder Frauen entspricht (Friedrich 1977; Vierhapper 1979).

Dennoch treten besonders bei AGS - Mädchen unter schlechter therapeutischer Kontrolle Unregelmäßigkeiten bei Menarche und Zyklus auf,die in den Kapiteln 2. 3.; 2. 4.; 3. 3. 1.; 3. 3. 2.; genauer dargestellt werden.

Neben den Androgenen machen einige Autoren (Bildingmaier 1973; Keye 1974; Wang 1975; Levine 1977) erhöhte Östrogenwerte bei Patientinnen mit AGS für Störungen der Gonadotropinausschüttung und der ovariellen Funktion verantwortlich.

2. 3. Pubarche,Thelarche und Menarche bei Mädchen mit AGS.

Im Abschnitt 2. 1. 3. wurde kurz beschrieben,wie die Entwicklung bei unbehandelten AGS-Patientinnen verläuft.Die klinische Erfahrung lehrt,daß auch bei AGS - Mädchen mit Therapie Probleme in der Pubertät auftreten können.

2. 3. 1. Pubarche bei AGS - Patientinnen

1977 stellten Klingensmith et al. (1977 a) bei 62 Mädchen mit AGS das früheste Auftreten langer pigmentierter Haare über dem mons veneris oder den labia majora fest.

Die folgende Tabelle zeigt das gemittelte Pubarchealter der einzelnen Beobachtungsgruppen II - IV .

Patientengruppe	Alter bei Therapiebeginn in Jahren	Zahl der Untersuchten	Mittleres Pubarchealter in Jahren
II	6 - 2o	n = 2o	4,o1
III	1 - 6	n = 11	8,19
IV	< 1	n = 31	1o,25

Tab. 3:Mittleres Pubarchealter bei AGS-Mädchen in Abhängigkeit vom Therapiebeginn (Patientengruppe II: Therapiebeginn mit 6 - 2o Jahren,Gruppe III: mit 1 - 6 Jahren,Gruppe IV: mit<1 Jahren) Zahlen entnommen aus einer Studie von Klingensmith 1977a.

Die Gruppe II mit spätem Therapiebeginn lag mit 4,01 Jahren also deutlich vor dem mitteleren physiologischen Pubarchealter von 10,5 Jahren.
Patienten, deren Behandlung schon vor dem 1. Lebensjahr einsetzte (Gruppe IV), waren bezüglich der Pubarche kaum von der gesunden Kontrollgruppe zu unterscheiden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Jones (1971; 1979) in einer Übersichtsarbeit (1979). Von 42 AGS - Patientinnen, therapiert bereits vor dem 1. Lebensjahr, lagen 36 Mädchen mit ihrem Pubarchealter im Normbereich. Bei Therapiebeginn zwischen dem 1. - 6. Lebensjahr setzte jedoch die Pubarche verfrüht ein; in diesen Fällen gab das vorzeitige Erscheinen der Pubarche meist den ersten Hinweis auf ein AGS.

Zum Vergleich eine Tabelle Über den zeitlichen Ablauf der Pubertät bei gesunden Mädchen:

	Zeittafel der weiblichen Pubertät	
	Mittelwert	95 Prozent-Bereich
Beginn der Schambehaarung (Pubarche)	10 ½ Jahre	8-13 Jahre
Beginn der Mammaentwicklung (Thelarche)	10 ½ Jahre	8-13 Jahre
Menarche	12 ½ Jahre	10-15 Jahre
Regelmäßige ovulatorische Zyklen	15 Jahre	12-18 Jahre
Ende des Längenwachstums	16 Jahre	14-18 Jahre

Tab. 1 Physiologische Zeitmaße der weiblichen Pubertät (nach Knorr 1979)

2. 3. 2. Thelarche bei AGS - Patientinnen

Zur spontanen Brustentwicklung kam es vor der Glucocorticoidtherapie selten.
Mit rechtzeitiger Behandlung des AGS trat die Thelarche innerhalb des physiologischen 95% - Bereiches (8 - 13 Jahre) auf (Klingensmith 1977a).

Patientengruppe	Alter bei Therapiebeg. in Jahren	Zahl der Untersuchten	Mittleres Thelarchealter in Jahren
III	1 - 6	n = 11	9,46
IV	< 1	n = 32	11,15

Tab. 4: Mittleres Thelarchealter bei AGS-Mädchen in Abhängigkeit vom Therapiebeginn (Gruppe III: Therapiebeginn mit 1-6 Jahren, Gruppe IV: mit < 1 Jahren) Daten entnommen aus einer Studie von Klingensmith (1977a).

Das Vorliegen eines Salzverlustes schien das Thelarchealter kaum zu beeinträchtigen.

	Zahl der Untersuchten	Mittleres Thelarchealter in Jahren
AGS mit Salzverlust	n = 8	11,68
AGS ohne Salzverlust	n = 4	11,8

Tab. 5: Mittleres Thelarchealter bei AGS - Patientinnen mit und ohne Salzverlust
Zahlen entnommen aus einer Studie von Pang (1977).

2. 3. 3. Menarche bei AGS - Patientinnen

Auch für das Menarchealter bestand, wie schon bei der Thelarche, keine auffallende Korrelation zum Salzverlustsyndrom.
Pang (1977) errechnete für das AGS mit Salzverlust ein Menarchealter von 13,89 Jahren (n = 4), für das AGS ohne Salzverlust von 13,o8 Jahren (n = 5).

Die Ergebnisse für das durchschnittliche Menarchealter bei AGS - Patientinnen stimmten in den verschiedenen Studien weitgehend überein:

Menarche mit 13,1 Jahren (Jones 1971)
Menarche mit 13,45 Jahren (Pang 1977)
Menarche mit 13,77 Jahren (Klingensmith 1977a)
Menarche mit 13,6o Jahren (Hughes 1982)

Physiologischerweise unterliegt das Menarchealter der Normalverteilung mit einer zweifachen Standartabweichung von 2 1/2 Jahren.

Menarchealter $\bar{X} \pm 2\sigma$ = 12 1/2 $\pm$ 2 1/2 Jahre
(Knorr 1979)

Daraus folgt,daß 95 Prozent der gesunden Mädchen im Alter von 1o - 15 Jahren ihre erste Monatsblutung bekommen und nur je ca. 2 Prozent früher (8 - 1o Jahre) oder verspätet (15 - 16,3 Jahre) ihre Menarche zu erwarten haben.

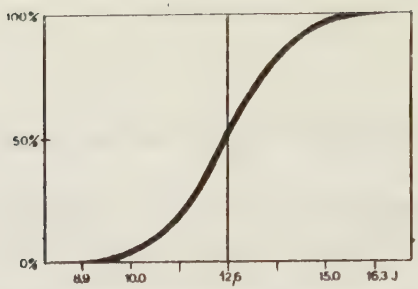


Abb.: 7 Altersverteilung der Menarche gesunder Mädchen zentriert auf ein gemitteltes Menarchealter von 12,6 Jahren; $2\sigma \pm 2{,}6$ Jahre (Knorr)

Man muß allerdings bedenken,daß ein mittleres Menarchealter für AGS von 13,1 - 13,77 Jahren,das ja noch in den Normbereich gesunder Mädchen fällt,nicht die Verhältnisse der gesamten,jeweils untersuchten Gruppe wiederspiegelt,denn die zum Zeitpunkt der Untersuchung amenorrhoischen AGS-Patientinnen wurden in diesen Mittelwerten nicht erfaßt.

Von den Mädchen,die Richards et.al.(1977) untersuchten hatten mit 14 Jahren 6 Patientinnen (≈ 35 %) bereits die Menarche,bei 11 Mädchen war die erste Blutung noch nicht eingetreten.

Unter den 17-Jährigen hatten dann 9 von 12 AGS-Patientinnen (≈ 75 %) die erste Menstruation erlebt.

Klingensmith et.al. (1977 a) zeigten ebenfalls,daß bei 5o % der AGS-Mädchen die Menarche bis zum Abschluß des 15.Lebensjahres erwartet werden kann,und daß etwa 1oo % der Patientinnen bis Ende des 2o.Lebensjahres zu menstruieren beginnen.

Die Hauptursache für die verspätete Menarche der 12 von Klingensmith (1977) untersuchten AGS-Patientinnen lag bei 11 Mädchen (≈ 92 %) in einer ungenügenden Cortisolsubstitution.In dem verbleibenden Fall wurden erhöhte 17-Hydroxyprogesteronwerte trotz normaler 17-Ketosteroidausscheidung gemessen.

Etwa 3/4 der 11 nicht adäquat therapierten Patientinnen trugen selbst durch mangelnde Compliance zur Verzögerung ihrer Menarche bei.
In 1/4 der Fälle hatten die Therapeuten die Corticoiddosis nicht dem Wachstumsschub entsprechend gesteigert. (Klingensmith 1977 a)

Das Alter bei Therapiebeginn innerhalb der ersten 6 Lebensjahre schien die spätere Menarche kaum zu beeinflussen,weil ja wieder die amenorrhoischen Patientinnen nicht in die Berechnung eingingen.

Patientengruppe	Alter bei Therapiebeg. in Jahren	Zahl der Untersuchten	Mittleres Menarchealter in Jah.
III	1 - 6	n = 12	13,59
IV	< 1	n = 16	13,89
III + IV	< 1 - 6	n = 28	13,77

Tab. 6: Mittleres Menarchealter bei Mädchen mit AGS in Abhängigkeit vom Therapiebeginn (Gruppe III: Therapiebeginn mit 1-6 Jahren, Gruppe IV: mit <1 Jahren) Daten entnommen aus einer Studie von Klingensmith (1977a).

Ohne Therapie kam es jedoch nicht zum spontanen Einsetzen der Blutungen.Dank der Cortisolsubstitution war es sogar mit Therapiebeginn nach dem 9.Lebensjahr noch möglich bei 72 % der Fälle innerhalb 6 Monaten eine Menarche auszulösen, (Klingensmith 1977 a; Jones 1978) die restlichen folgten innerhalb eines Jahres bei konsequenter Behandlung (Klingensmith 1977 a).

Penny (1973) und Reiter (1975) beobachteten allerdings Fälle von pubertas praecox vera, nachdem Patienten mit spät diagnostiziertem AGS und akzeleriertem Knochenalter der Therapie zugeführt wurden.
Bongiovanni (1973), Ghali (1977) und Pang (1977) stellten ebenfalls eine beschleunigte Entwicklung des Knochenalters im Vergleich zum chronologischen Alter fest, vor allem bei Patienten unter mangelnder oder verspäteter therapeutischer Kontrolle. Pang (1977) gab ein durchschnittliches Knochenalter bei Menarche von 14,8 Jahren (12 - 18 Jahre) an.

2. 4. Der menstruelle Zyklus bei Patientinnen mit AGS

Bei AGS - Patientinnen beobachtete man neben Verzögerungen der Menarche oft auch Störungen im späteren zyklischen Ablauf der Menstruation (Bierich 1963; Ghali 1977; Kirkland 1977; Klingensmith 1977; Richards 1977; Richards 1978; Rosenfield 198o; Hughes 1982).
Von einem seltenen Fall berichtete Southren (1963), der bei einer Patientin mit unbehandeltem AGS regelmäßige ovulatorische Zyklen feststellte.
Klingensmith (1977b) untersuchte 26 AGS - Patientinnen zwischen 15 und 25 Jahren, deren Therapie schon im ersten Lebensjahr begonnen hatte.
Von diesen 26 Patientinnen litten 2o ($\approx$ 77%) unter menstruellen Störungen (5 Fälle mit Oligomenorrhoe, 4 mit sekundärer Amenorrhoe, 11 mit primärer Amenorrhoe nach dem 16. Lebensjahr).

Die Ursache der verspäteten Menarche oder einer sekundären Amenorrhoe lag bei 94 % in einer ungenügenden Corticoidsubstitution.Nach Klingensmith traten mit einer 17-Ketosteroidausscheidung über 6,2 mg/24 Std bei allen Patientinnen Komplikationen mit der Regelblutung auf.

Einerseits war die inadäquate Therapie Folge mangelnder Compliance;2o % der AGS-Patientinnen ohne Salzverlust und 25 % der Patientinnen mit Salzverlust hatten ihre Corticoideinnahme mindestens 6 Monate lang unterbrochen. Andererseits hatten die Therapeuten in einigen Fällen versäumt die Medikamente dem Wachstumsschub entsprechend zu erhöhen.

Auch in den Studien von Ghali (1977) und Kirkland (1977) fand man in der unzureichenden Therapie den Hauptgrund für Amenorrhoen (besonders sekundäre Amenorrhoen) und andere Blutungsstörungen.
Kirkland (1977) beobachtete sogar bei 56 % seiner Patientengruppe unregelmäßige Corticoideinnahme.

Inadäquate Suppressionstherapie läßt den Androgenspiegel ansteigen.

Richards (1977,1978) führte gehäuft auftredende Amenorrhoen und Oligomenorrhoen bei AGS sowohl auf eine lokale Wirkung der erhöhten Androgene an den Ovarien,als auch auf androgenbedingte Störungen im Hypothalamus - Hypophysen - System zurück.

Richards (1978) untersuchte intensiv vier AGS-Patientinnen (Therapie seit dem Kindesalter) und erreichte eine Besserung der Zyklusstörungen durch den Einsatz länger wirkender Glucocorticoide. Diese Form der Therapie erwies sich bei menstruellen Störungen von AGS - Mädchen mit adultem Knochenalter als vorteilhaft, weil so vorübergehend auftretende Serum-Testosteron-Spikes (z. B. am frühen Morgen) besser unterdrückt werden konnten.
Das Einsetzen regelmäßiger ovulatorischer Zyklen und die Rückkehr des Plasmatestosterons in den Normalbereich beobachtete auch Hughes (1982) erst nach der Umstellung auf das länger wirkende Dexamethason.
6 AGS - Patientinnen (3 davon mit Salzverlust), die seit Kindheit mit Hydrocortison (+ Fludrocortison) behandelt worden waren, erhielten kurz vor Abschluß des Wachstums Dexamethason. Das Wachstum schien dadurch nicht mehr als bei weiterer Hydrocortisongabe beeinträchtigt zu werden; diese Patientinnen erreichten eine mittlere Endgröße von 158 cm. Unter der Dexamethasontherapie traten bei allen 2 - 3 Jahre nach der Menarche regelmäßige Ovulationen ein.
Diese Entwicklung wäre mit physiologischen Verhältnissen vergleichbar: Vihko (1980) stellte bei gesunden Mädchen fest, daß im ersten postmenarchealen Jahr 80% und im dritten postmenarchealen Jahr 50% der Zyklen anovulatorisch verlaufen.

Rosenfield (1980) betonte die Bedeutung intermittierender Progesteronspikes, die auch bei gut kontrollierten Patientinnen auftreten können, für die Entstehung von Amenorrhoen. Als Therapie der Wahl schlug Rosenfield (1980) niedrig dosiertes Dexamethason vor, denn bei seinen beiden schwer therapierbaren Patientinnen war mit konven-

tioneller Cortisonbehandlung unter der Cushingschwelle zwar eine Kontrolle des Testosterons, nicht aber des 17-OH-Progesterons möglich.

Andere Autoren (Laron 1968; Stempfel 1968) lehnten Corticoide mit längerer Halbwertzeit wegen der stärkeren Suppression von ACTH und der größeren Wachstumshemmung ab.

2. 5. Untersuchungen der Ovarien und der Hoden bei Patienten mit AGS.

Schon in früheren Studien wurden im Zusammenhang mit dem AGS abnorme Ovarien beschrieben.
(De Crecchio 1865; Abu - Haydar 1954; Jones 1954; Prader 1954; Greenblatt 1958; Bergmann 1962; Siebenmann 1963; Axelrod 1965; Sizonenko 1972).

De Crecchio (1865) entdeckte weiche langgezogene Ovarien ohne corpora lutea.

Jones and Jones (1954) untersuchte das Eierstockgewebe von 17 AGS - Patientinnen.Im Kindes- und Teenageralter verlief die Follikelentwicklung zunächst normal bis zum Antrum - Stadium,jedoch ohne Zeichen für eine Ovulation.

Je älter die unbehandelten Patientinnen waren,umso stärker pathologische Veränderungen zeigten sich. Bei einer 29- jährigen und einer 32 - jährigen Patientin aus der oben genannten Studie (Jones) konnte man weder Primordialfollikel noch atretische Follikel finden.
Die ovarielle Rinde bestand aus Stroma und hyaline Strukturen ließen sehr alte Corpora albicantia vermuten,obwohl keine Menstruation vorlag.

Allerdings schien das mikroskopisch festgestellte Verschwinden der Follikel nicht vollständig zu sein, denn Jones and Jones (1954) beobachteten selbst bei spät therapierten AGS - Patientinnen Menstruationen mit Ovulationen nach 4 - 6 monatiger Cortisonbehandlung.

Ohne Therapie kommt es mit zunehmendem Alter der AGS-Patientinnen also zur progressiven Atresie der Primärfollikel,zum Ausbleiben der Ovulation,zu einer peripheren Stromafibrosierung und zu zystischen Veränderungen im Ovar (Overzier 1961;Bierich 1963;Sizonenko 1972).

Einige Autoren betonten eine Analogie der Menstruationsstörungen zwischen dem adrenogenitalen Syndrom und dem Syndrom der polyzystischen Ovarien.
Sizonenko (1972) verwies auf die ähnliche Histologie der Ovarien bei den oben genannten Erkrankungen.
Richards (1977) und Smith (1965) berichteten von einer Normalisierung der Menses durch Glucocorticoide bei einigen Fällen mit Stein - Leventhal - Syndrom. Yen (1980) postulierte eine übersteuerte Adrenarche als Ursache des Stein - Leventhal - Syndroms;dies wäre mit der Überproduktion von Androgenen bei inadäquat therapiertem AGS vergleichbar.

Kirkland (1977) entdeckte ein AGS bei 2 Mädchen,die mit der Diagnose "Stein - Leventhal - Syndrom" kamen.
Rosenwaks (1978) sah in einigen Fällen hinter den Symptomen "Hirsutismus und Oligomenorrhoe" eine milde homozygote Form des congenitalen AGS.

Siebenmann (1963) jedoch unterschied pathologisch die kleinen sklerozystischen Ovarien des AGS von dem Syndrom der polyzystischen Ovarien,denn die Stromahyperplasie und Hyperkeratose der Stein - Leventhal - Eierstöcke fehlten in den Ovarien des AGS.

Das Syndrom der polycystischen Ovarien ist ätiologisch unklar. Man kann vermuten, daß sich in manchen Fällen hinter dem von Stein und Leventhal beschriebenen Krankheitsbild ein nicht entdecktes AGS verbirgt.

In beiden Fällen ist das Testosteron oft erhöht. (Richards 1978).
Androgene können einen direkten Effekt auf die Follikel haben (Louvet 1975) und im Tierexperiment zu fibrozystischen Degenerationen in den Ovarien führen (Scott 1959).

Die beschriebenen ovariellen Veränderungen, die jedoch in klinisch leichten Fällen von AGS nicht immer nachgewiesen werden können sind wahrscheinlich mitbeteiligt an den Schwierigkeiten der AGS - Patientinnen bei Zyklus und Ovulation.

Spontane Entwicklung der Gonaden kommt auch bei männlichen AGS - Patienten relativ selten vor, jedoch immer noch häufiger als bei weiblichen AGS - Patienten.

Die meisten unbehandelten erwachsenen Männer mit AGS haben kleine Testes und sind steril (Pang 1977; Prader 1977; Bacon 1979).

Das Keimepithel entwickelt sich unter dem Einfluß erhöhter Androgene bis zum Stadium der Spermatozyten I. Ordnung, während Zwischenzellen nicht zu erkennen sind.

Von 24 erwachsenen Männern mit unbehandeltem AGS fand man in 21 Fällen eine testiculäre Atrophie; 3 Patienten hatten normal entwickelte Hoden.
(Stewart 196o; Bahner 1961; Kiesling 1966)

Wilkins (1965) stellte bei zwei weiteren Brüdern mit unbehandeltem AGS normale Spermatogenese fest.

Prader et.al. (1977) untersuchten 4 erwachsene Männer mit 21 - Hydroxylase - Defekt,die erst ab der späten Kindheit und / oder der Adoleszenz therapiert worden waren und dann seit der Pubertät ihre Behandlung mehrere Jahre unterbrochen hatten.
Bei allen erfolgte die testiculäre Entwicklung im Bereich des Normalen,obwohl 17 - Ketosteroide, Pregnantriol und Östrogene deutlich erhöht waren.

Bei männlichen AGS - Patienten ist wohl die Therapie für die Induktion der Hodenreifung besonders wichtig.

Im Gegensatz zu den Frauen mit AGS scheinen bei den AGS - Männern die gonadale Entwicklung und Funktion nicht so empfindlich auf Therapieunterbrechungen zu reagieren.

2. 6. Fertilität, Schwangerschaft und Geburt bei AGS

Wie schon im Kapitel 2. 5. beschrieben, sind behandelte AGS - Männer fertil, eine Minderheit auch ohne Therapie. Urban (1978) stellte bei den 2o AGS - Patienten in seiner Studie normale Testes fest. Zwei Patienten aus dieser Gruppe waren nie behandelt worden, hatten aber je drei Kinder. Die anderen Patienten mit großen Therapiepausen waren entweder Vater eines Kindes oder wiesen ein normales Spermatogramm auf. Nur bei zwei von diesen 2o Fällen fand man unphysiologische Spermienzahlen. Auch Prader (1977) beschrieb normale Spermatogenese bei vier AGS - Männern, die ab der Pubertät ihre Therapie unterbrochen hatten.

Die ersten Menstruationen verlaufen auch bei gesunden Frauen in der Regel anovulatorisch. Erst nach dem 2o. Lebensjahr kommt es bei der gesunden Frau in der Mehrzahl der Zyklen zu einer Ovulation (Huber und Hiersche 1977).
Frauen mit AGS bleiben ohne Therapie fast immer infertil. In nur drei Arbeiten (Southren 1961; Harrison 1966; Leichter 1976) wurde jeweils eine erfolgreiche Schwangerschaft bei nicht adäquat behandelten Patientinnen mit milder Form des congenitalen AGS beschrieben.
Über eine im Anschluß an die Cortisonbehandlung eingetretene Schwangerschaft haben als erste Smith und Alvarez (1954) berichtet. Nach 18-monatiger Cortisontherapie wurde die 34-jährige AGS - Patientin gravide, doch es kam im IV. Monat zum Abort.
Die Geburt eines lebenden Kindes nach ausgetragener Schwangerschaft gaben Yamashita (1956) bekannt.

Bis 197o zählte man in den verschiedenen Studien 2o Kinder, (15 Mädchen und 5 Knaben) die von einer Mutter mit congenitalem oder postnatalem AGS entbunden worden waren.
(Wilhelm 1955; Yamashita 1956; Herrmann 1957; Erez 1958; Taylor 1958; Wilson 1958; Gans 1959; Jtelson 1961; Mason 1961; Mc Coy 1961; Swyer 1961; Avin 1962; Sas 1962; Greenblatt 1963; Vant 1963; Speroff 1965; Harrison 1966; Stöckli 1969; Moro 197o;).

Ein Grund für die noch kleine Zahl an bekannten Schwangerschaften lag in dem späten Therapiebeginn (> 25. Lebensjahr) bei vielen Frauen mit AGS. Sas (1962)' Patientin hatte bis zum 32. Lebensjahr nie menstruiert, wurde jedoch nach eineinhalb Jahren Therapie schwanger.
Daß sich die Konzeptionsschwierigkeiten erhöhen, je später die Behandlung einsetzte, bestätigten auch Klingensmith et. al. (1977a):
keine seiner Patientinnen mit Therapiebeginn nach dem 2o. Lebensjahr wurde gravide. Dagegen konzipierten 1o von 18 AGS-Patientinnen, die schon vor dem 2o. Lebensjahr behandelt worden waren.
Daraus ergab sich eine Fertilitätsrate von etwa 5o Prozent bei Klingensmith' Patientinnen, die seit Kindheit therapiert worden waren.

Neben der Cortisonbehandlung wird, um einer psychischen Traumatisierung durch die Virilisierung des Genitale vorzubeugen, eine Operation in den ersten 18 Lebensmonaten empfohlen, bevor das Geschlechtsbewußtsein der Mädchen erwacht (Money 1955; Jones 197o).

Gruppe	Therapie beginn (Jahre)	Patientinnen mit Verkehr	Zahl der Schwangeren	Schwanger schafts-rate (%)
I	> 2o	4	o	o
II	6-2o	11	7	64
III	1- 6	3	1	33
IV	o- 1	4	2	5o

Tab.: 7 Schwangerschaftsrate bei AGS-Patientinnen (Gruppe I-IV) abhängig vom Therapiebeginn Daten entnommen aus einer Studie von Klingensmith (1977a).

Nach Money (1977) gingen auch früh behandelte AGS-Patientinnen erst spät Liebesbeziehungen ein und mußten dabei oft mit Schwierigkeiten kämpfen;in allen Untersuchungen zeigte sich ein ziemlich hoher Anteil an sexuell nicht aktiven Frauen.

Nach durchschnittlich 5,7 Monaten (1 - 12 Monate) hatten die AGS-Patientinnen konzipiert,was für diese Altersstufe normal ist (Whitelaw 196o).

Als mittleres Alter bei Schwangerschaftsbeginn errechnete Klingensmith (1977a) 26,3 Jahre (2o - 31 Jahre).

Die Nächste Tabelle zeigt die Zahl der überlebenden Kinder aus der Gesamtzahl der Schwangerschaften in den Gruppen I - IV:

Gruppe	Therapie-beginn Jahre	Gesamtzahl der Schwangersch.	Zahl der geborenen Kinder	Überlebende (%)
I	> 2o	o	o	o
II	6 - 2o	12	8	67
III	1 - 6	1	1	1oo
IV	o - 1	2	o a+a	o
(2a = Interruptio in beiden Fällen)				

Tab.: 8 Lebende Kinder aus den Schwangerschaften von AGS-Patientinnen (Gruppe I - IV) abhängig vom Therapiebeginn (nach Kingensmith 1977b).

Die sieben fertilen Patientinnen aus Gruppe II hatten also zwölf Schwangerschaften,aus denen acht gesunde Kinder hervorgingen.
Drei Frauen erlitten je einen Abort (≈ 25 % der Schwangerschaften):
Einer geschah im ersten Trimester,zwei im zweiten Trimester.
Ein weiteres Kind wurde am Termin mit multiplen Skeletanomalien und einer Meningomyeloeèle geboren, starb aber in der zweiten Lebenswoche an einer Sepsis. Die Mutter des kranken Babies stand allerdings wegen eines systemischen Lupus erythematodes unter hohen Cortison- und Salicylatdosen; letztere wurden für die Mißbildung verantwortlich gemacht.

Die Gefahr eines Aborts schien bei Patientinnen mit AGS erhöht zu sein
(Smith 1964; Sas 1962; Biebrich 1963; Stöckli 1969; Mori 197o; Klingensmith 1977; Jones 1979).

Einerseits wurden die nicht supprimierten Androgene bei inadäquater Therapie für ausbleibende Konzeption und Abort verantwortlich gemacht,andererseits stellte auch der oft hypoplastische Uterus ein Hindernis dar. Das innere Genitale war zwar normal angelegt,aber in seiner Entwicklung verzögert und blieb unter mangelnder Therapie auf infantiler Stufe stehen
(Prader 1954; Mason 1961; Jones 1979;).

Courrier und Collonge (1951) riefen bei Kaninchen mit Tagesdosen von 25 mg Cortison Abortus hervor.

Abortive oder teratogene (z.B.Hasenscharten bei Mäusen nach Cortison beschrieben von Fraser 1951) Effekte des Cortisons im Tierexperiment oder beim Menschen nach Applikation pharmakologischer Dosen sind bei der Cortisonsubstitutionstherapie des AGS nicht zu erwarten
(Sas 1962).

Im Gegenteil,die adäquate Therapie ist Voraussetzung für Konzeption und Schwangerschaft bei AGS
(Brock 1954;Klingensmith 1977 a+b;Urban 1978;Jones 1979;).

In der auf Seite 31 erwähnten Studie von Klingensmith et.al.(1977 b) behielten die AGS-Patientinnen in der Schwangerschaft die schon vorher gültige Dosis bei (durchschnittlich 35,8 mg / m2 / 24 hr Cortison). Nur während der Wehen und der Entbindung erhielten sie zusätzlich Hydrocortison i.v.in der drei - bis vierfachen Dosis ihrer täglichen Menge.Alle tolerierten Wehen und Entbindung gut.

Von den neun lebenden Kindern der Gruppen I - IV (siehe Tab. 8) waren acht gesund und durch Sectio am Termin entbunden worden (Gewicht 2o4o - 363o g). Ein prämatures Kind (17oo g, Mens VII) kam vaginal zur Welt,allerdings mit einer leichten spastischen Diplegie.

In der Arbeit von Klingensmith (1977 b) wie auch in anderen Studien fällt die hohe Zahl an Kaiserschnitten auf. (Mason 1961; Swyer 1961; Sas 1962; Harrison 1966; Stöckli 1969; Jones 1979).

Als Indikation für eine Sectio dominierte das Mißverhältnis zwischen dem Kind und dem schmalen, androiden mütterlichen Becken mit dem engen Weichteilrohr.

Die ausgetragenen Kinder sind mit hoher Wahrscheinlichkeit,sofern der andere Elternteil nicht heterozygoter Merkmalsträger ist,gesund,jedoch heterozygote Genträger (Prader und Zachmann in Labhardt 1978).

3. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

3. 1. Ziel der vorliegenden Studie an Patientinnen mit AGS

Vor der Einführung der Cortisoltherapie durch Wilkins (195o) bestimmten pseudopubertas praecox, progressive Virilisierung und Infertilität das Schicksal der Patientinnen mit kongenitalem adrenogenitalen Syndrom.

Seither ist es durch frühzeitige Diagnose und sorgfältige Behandlung gelungen, den Zielen der AGS - Therapie, nämlich:

1.) Stop der Virilisierung
2.) Normalisierung des Längenwachstums
3.) Verhinderung der pseudopubertas praecox
4.) Sicherung des Zyklus und der Fertilität

näher zu kommen oder sie zu erreichen.

Trotzdem wurden auch bei Patientinnen mit therapiertem AGS häufig Schwierigkeiten bei Menarche, Zyklus und Fertilität festgestellt.
Ziel des klinischen Teils dieser Arbeit war, den Verlauf der Pubertät, des Zyklus' und der Fertilität bei AGS - Patientinnen an unserer Klinik darzustellen und Störfaktoren der sexuellen Entwicklung und Fortpflanzung zu erörtern.

3. 2. Patientengruppe und Methodik

In der Kinderklinik im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital werden 125 AGS - Patienten ambulant in etwa 1/2 - 1-jährigem Abstand betreut; 84 davon sind Mädchen.

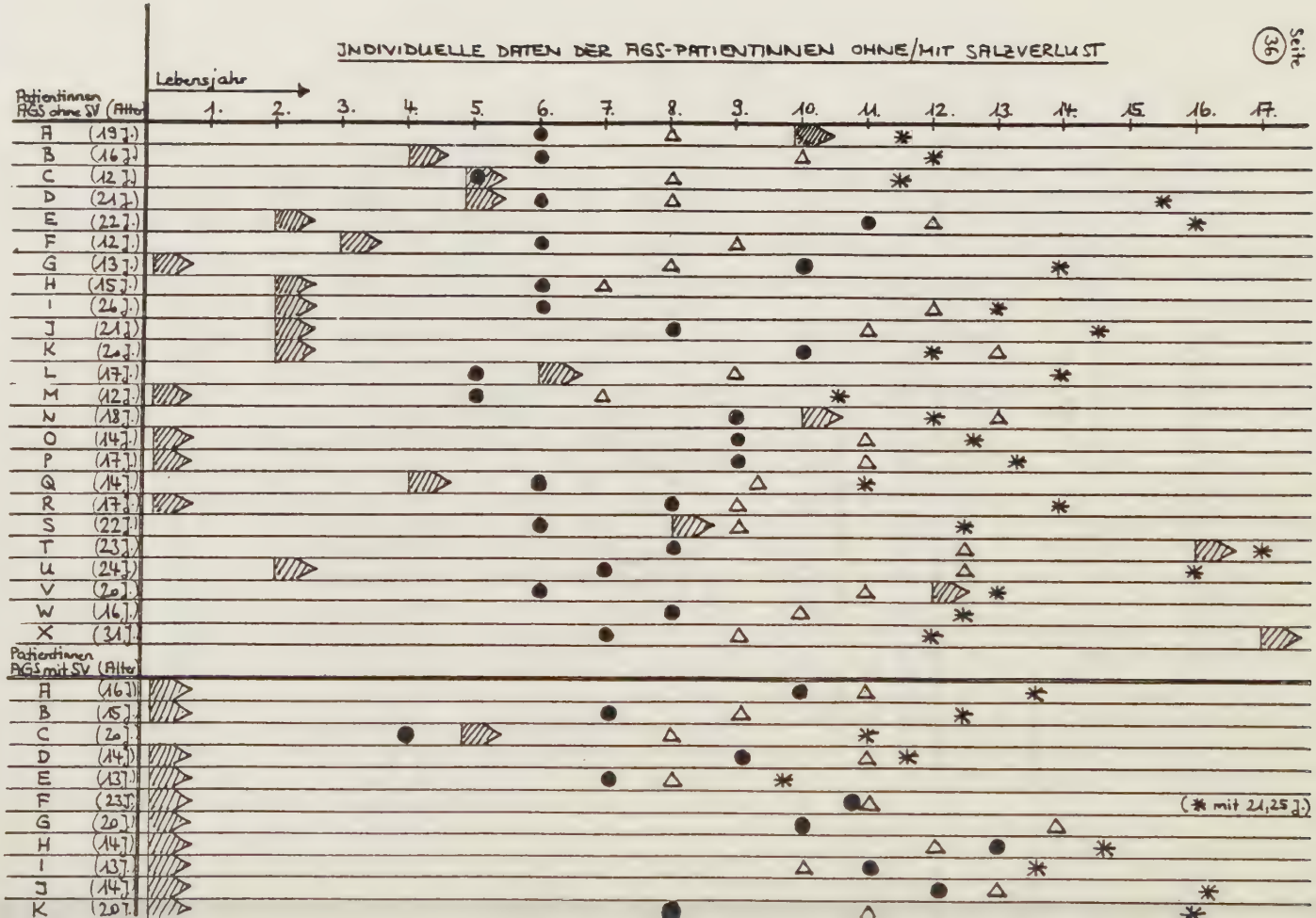
In der vorliegenden Studie wurden 35 AGS - Patientinnen im Alter zwischen 12 und 31 Jahren erfaßt. In allen Fällen handelte es sich um einen 21-Hydroxylasedefekt.
24 Mädchen waren Trägerinnen eines AGS ohne Salzverlust und die übrigen 11 Patientinnen litten an einem AGS mit Salzverlust.

Einesteils wurden für diese Studie Daten aus den Krankenblättern verwendet, die über den gynäkologischen Entwicklungsstand, über Operationen und Schwangerschaften der AGS - Patientinnen Aufschluß gaben.
Anderseits wurden die Patientinnen erneut zu einer Kontrolluntersuchung in unsere Klinik einbestellt und zu Problemen der Menarche, des Zyklus und der Fertilität befragt. Auswärtige Patientinnen erfaßten wir mittels eines für diese Studie erstellten Fragebogens.
Da viele Patientinnen seit ihrer Kindheit im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital betreut werden, stellten sie sich gern den Untersuchungen zur Verfügung und zeigten sich sehr kooperativ.

Die Erhebungen wurden im Juni 1983 abgeschlossen.

Aus der folgenden Übersicht sind die individuellen Daten (▨ Therapiebeginn, ● Pubarche, △ Thelarche, ✱ Menarche) der untersuchten AGS - Patientinnen ohne/mit Salzverlust zu ersehen.

INDIVIDUELLE DATEN DER AGS-PATIENTINNEN OHNE/MIT SALZVERLUST



3. 3. Ergebnisse der vorliegenden Studie am Dr.v.Hauner'schen Kinderspital

3. 3. 1. Pubarche-,Thelarche- und Menarchealter der AGS-Patientinnen an unserer Klinik

3. 3. 1. 1. Pubarche,Thelarche und Menarche bei AGS ohne und mit Salzverlust

In der folgenden Tabelle wird an 24 Mädchen mit AGS ohne Salzverlust und an 11 Patientinnen mit Salzverlust der Einfluß des Salzverlustsyndroms auf den zeitlichen Verlauf der Pubertät dargestellt.

	AGS ohne SV	n	AGS mit SV	n	AGS gesamt	n
Pubarche	7,2	24	9,3	11	8,3	35
Thelarche	9,9	24	1o,7	11	1o,3	35
Menarche	13,2	22	14,o	1o	13,6	32

Tab. 9: Durchschnittliches Pubarche-, Thelarche- und Menarchealter bei AGS ohne Salzverlust und AGS mit Salzverlust
(Zahlenangaben in Jahren)

Die Pubarche setzte bei den AGS-Patientinnen unserer Klinik unter Therapie 1 - 3 Jahre vor der Thelarche ein; auch bei gesunden Mädchen ist das Auftreten der Schambehaarung inkonstant,doch meist leitet die Thelarche die Pubertät ein.
Es fällt auf,daß das Pubarchealter beim unkomplizierten AGS (durchschnittlich mit 7,2 Jahren) etwas vorverlegt war,während beim AGS mit Salzverlust sich das Pubarchealter (durchschnittlich 9,3 Jahre) im Normbereich (8 - 13 Jahre, $\bar{x}$ = 1o,5) befand.Der Grund hierfür war in der frühzeitigen Diagnose und Therapie des AGS mit Salzverlust zu suchen.Während Salzverlustkinder schon in den ersten Wochen auffällig wurden,entdeckte man Mädchen mit AGS ohne Salzverlust zum Teil erst durch das verfrühte Erscheinen der Pubarche.
1o von 11 Patientinnen mit Salzverlust in unserer Studie waren seit Geburt therapiert worden (eine Patientin mit einer sehr milden Form des Salzverlustsyndroms kam erst mit 5 Jahren zur Behandlung);von den 15 AGS-Mädchen mit Therapiebeginn im ersten Lebensjahr stellten die Salzverlust-Patientinnen somit zwei Drittel.

Die rechnerischen Mittelwerte für Thelarche und Menarche lagen für beide Formen des AGS im physiologischen 95 % Bereich.Die Menarche trat bei AGS mit Salzverlust (Menarche:14 Jahre) im Durchschnitt nur wenig später einals bei AGS ohne Salzverlust (Menarche:13,2 Jahre). Die guten Ergebnisse für das durchschnittliche Menarchealter wurden allerdings geschmälert durch die Tatsache, daß primäre Amenorrhoen nicht in die Berechnung des mittleren Menarchealter eingingen.Unter den 24 AGS-Patientinnen ohne Salzverlust traten zwei Fälle von Menstruatio tarda (Menarche zwischen 14.und 15.Lebensjahr) auf,eine 2o-Jährige unter den 11 Salzverlust-Patientinnen litt an primärer Amenorrhoe.

Die beiden folgenden Graphen veranschaulichen kumulierte relative Häufigkeiten des Menarchealters bei Gesunden und bei Patientinnen mit AGS.
Beim AGS ohne Salzverlust erreichten 5o% der Mädchen ihre Menarche mit ca. 12 1/2 Jahren, 75% mit etwa 14 Jahren und 1oo% mit ca. 16 Jahren.
Beim AGS mit Salzverlust verlief die Entwicklung ungüstiger: 5o% der Salzverlust-Patientinnen hatten mit ca. 13 1/2 Jahren ihre erste Monatsblutung, doch von den über 16 1/2-jährigen Patientinnen litten 9% an primärer Amenorrhoe.

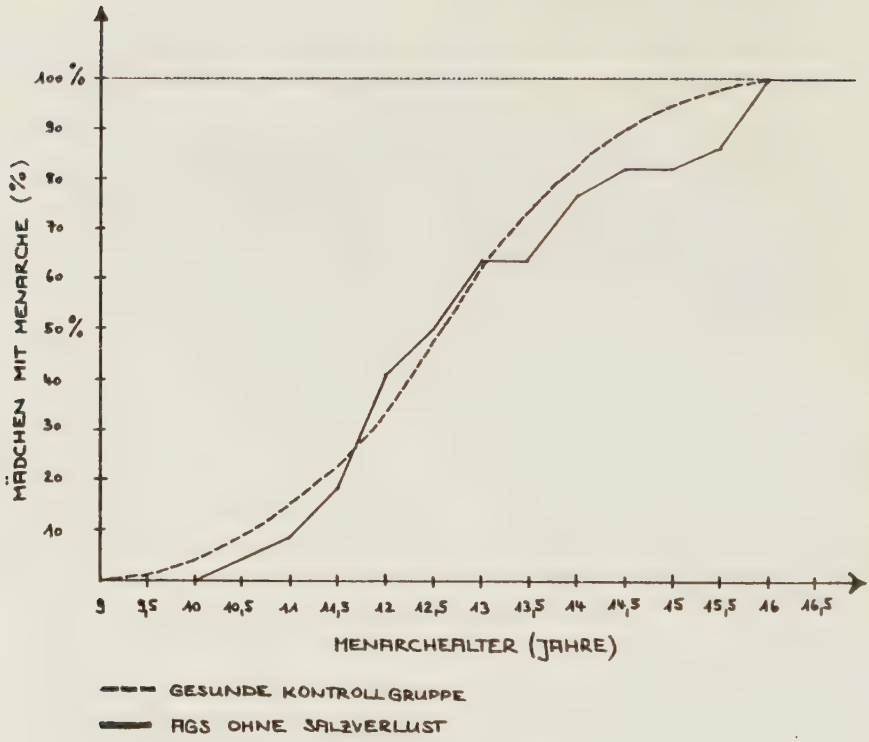


Abb.: 8 Relative Häufigkeit des Menarchealters bei AGS ohne SV (n = 22)

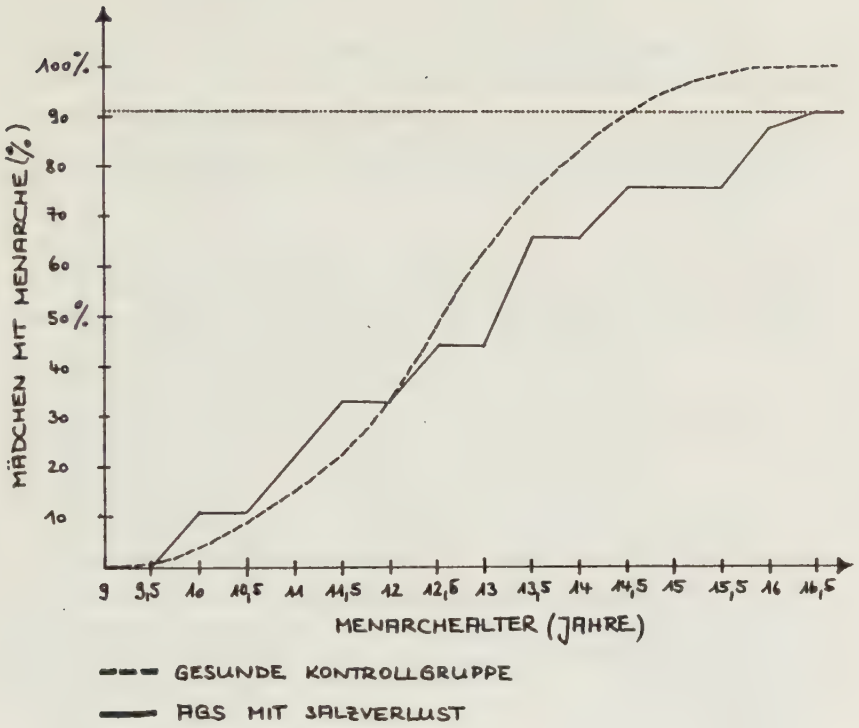


Abb.: 9 Relative Häufigkeit des Menarchealters bei AGS mit SV (n = 1o)

3. 3. 1. 2. Einfluß des Therapiebeginns auf Pubarche, Thelarche und Menarche bei AGS.

Nun wurde der Einfluß des Therapiebeginns auf den Verlauf der Pubertät untersucht.

Die folgende Tabelle zeigt das jeweilige Pubarche- Thelarche- und Menarchealter in den Patientengruppen I - III :

	Patienten-gruppe I	Patienten-gruppe II	Patienten-gruppe III
	n = 15	n = 9	n = 1o
	Therapie-beginn < 1 Jahr	Therapie-beginn 1 - 4 J.	Therapie-beginn 5 - 17 J.
Pubarche-alter in Jahren	9,3	7,3	6,2
Thelarche alter in Jahren	1o,4	1o,6	9,5
Menarche alter in Jahren	13,8	13,5	13,o

Tab: 1o. Pubarche-, Thelarche-und Menarchealter bei AGS-Patientinnen abhängig vom Therapiebeginn.

Zum Vergleich noch einmal die Werte gesunder Mädchen (siehe Seite 15);

In der Gruppe I erschienen alle pubertären Stadien im physiologischen 95 %- Bereich.
In Gruppe II und III traf dies nur für Thelarche und Menarche zu.
In der Gruppe II fiel die Pubarche mit 7,3 Jahren schon etwas aus dem Normbereich heraus.
In der spät therapierten Gruppe III setzte die Schambehaarung etwa 4 Jahre vor dem physiologischen Mittelwert ein.

Eine Abhängigkeit vom Therapiebeginn schien beim Pubarchealter gegeben:Je später die Behandlung einsetzte,umso früher erschien die Schambehaarung.
Das mittlere Thelarche-und Menarchealter dagegen wurde durch späten Behandlungsbeginn nicht in den pathologischen Bereich verschoben.
Die beiden Fälle von Menstruatio tarda und die Patientin mit primärer Amenorrhoe gehörten nicht in die Gruppe der spät therapierten Patientinnen.
Auch wenn sich in dem hier untersuchten Kollektiv der späte Behandlungsbeginn auf die Menarche nicht negativ auswirkte,so traten jedoch später in diesen Fällen gehäuft Zyklusstörungen ein.

Unter unseren 35 Patintinnen befand sich nur eine,die zu den Ausnahmen mit spontaner Menarche im 12. Lebensjahr gehört.Sie litt dann unter Oligomenorrhoe und Hirsutismus.
Mit 17 Jahren ließ sie sich untersuchen,weil bei ihrer jüngeren Schwester ein AGS diagnostiziert wurde. Dabei stellte sich auch bei der älteren der beiden Schwestern eine offensichtlich leichte Form des AGS heraus und unter Therapie normalisierte sich der Zyklus.
Ein solcher Fall könnte einen Hinweis darauf geben, daß der 21 - Hydroxylasedefekt in verschiedenen phänotypischen Schweregraden auftritt.

Bei den übrigen,bis zum 1o.Lebensjahr und länger unbehandelten Patientinnen konnte nach 1 - 2 Jahren konsequenter Therapie die Menarche induziert werden.

Die folgende Tabelle zeigt hierzu einige Beispiele:

Patientin	Therapie-beginn in Jahren	Menarche-alter in Jahren	Latenz bis zur Menarche	mittl. Latenz TB → M
A	1o	11,5	1,5	
B	1o	12	2	1,4 Jahre
C	12	13	1	
D	16	17	1	

Tab.: 11 Eintreffen der Menarche (M) durchschnittlich 1,4 Jahre nach Therapiebeginn (TB) bei spätbehandelten Patienten.

3. 3. 1. 3. Chronologisches Alter und Knochenalter bei Menarche

In der folgenden Übersicht wird das chronologische Alter und das Knochenalter bei Menarche gegenübergestellt.

	AGS-Patientinnen n = 11	gesunde Kontrollgruppe
Chronologisches Alter bei Menarche	13,6	12,6
Knochenalter bei Menarche (Jahre)	13,o - 18,o $\bar{x}$ = 14,7	12,5 - 13,5 $\bar{x}$ = 13,o

Tab.:12 Chronologisches Alter und Knochenalter bei Menarche.
Vergleich AGS-Patientinnen - Gesunde Kontrollgruppe.
(Werte für Gesunde nach Prader in Labhardt 1978)

Bei gesunden Mädchen traf bei einem Knochenalter von 12,5 - 13,5 Jahren die Menarche ein.
Bei AGS-Patientinnen stellten wir in 8 von 11 Fällen ein akzeleriertes Knochenalter fest,vor allem bei jenen unter mangelnder oder verspäteter therapeutischer Kontrolle. Ein Beispiel dafür bietet eine Patientin,die erst mit 1o Jahren der Therapie zugeführt wurde:zwei Jahre später, also mit 12 Jahren,bekam sie die Menarche,war aber zu diesem Zeitpunkt dem Knochenalter nach schon 18 Jahre alt.

Diese Beobachtungen lassen Zweifel aufkommen, ob bei AGS-Patientinnen eine brauchbare Korrelation zwischen Knochenalter und Menarche aufgestellt werden kann.

3. 3. 2. Der menstruelle Zyklus bei unseren AGS- Patientinnen:

3. 3. 2. 1. Zyklusübersicht bei AGS- Patientinnen an unserer Klinik.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Zyklusgeschehen bei 35 therapierten Patientinnen in der Altersgruppe zwischen 12 und 31 Jahren.
24 Mädchen sind Träger eines unkomplizierten AGS,
11 haben zusätzlich einen Salzverlust.

	AGS ohne SV (n = 24)	AGS mit SV (n = 11)
Eumenorrhoe	5o %	27 %
Abnorme Menstruation (Erkl.im Text)	17 %	27 %
Amenorrhoe (Erkl.im Text)	33 %	46 %

Tab.:13 Zyklusübersicht bei AGS-Patientinnen mit und ohne Salzverlust.

Unter dem Begriff "abnorme Menstruation" sind hier Störungen im Rhythmus (Amenorrhoen ausgenommen), Stärke oder Dauer zusammangefasst.

"Amenorrhoe"bedeutet in der Tabelle,daß zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder primäre Amenorrhoe ($\geqslant$16.Lbjr.), sekundäre Amenorrhoe ($\geqslant$4 Monate) oder Menstruatio tarda (Menarche zwischen dem 14.und 15.Lebensjahr) vorlagen.

Die Art und Häufigkeit der verschiedenen Menstruationsstörungen werden im Kapitel 3.3.2. noch genauer beschrieben.

Während sich das Vorliegen eines Salzverlustsyndroms auf das rechnerische Durchschnittsalter bei Menarche kaum negativ auswirkte,wies der Zyklus in diesen Fällen etwa doppelt so häufig Störungen auf.
Nur knapp ein Drittel der AGS-Patientinnen mit Salzverlust menstruierte regelmäßig und fast die Hälfte war zum Zeitpunkt der Untersuchung amenorrhoisch.

Bei AGS-Patientinnen ohne Salzverlust lag das Verhältnis umgekehrt.Diese Pateintinnen wiesen auch weniger Störungen im Rhytmus,Dauer und Stärke der Menses auf (siehe Kap.3.3.2.).

Diese Ergebnisse machen deutlich,daß nicht nur in der Pubertät,sondern auch in der Adoleszenz und danach bei AGS-Patientinnen Probleme in der sexuellen Entwicklung auftauchen können,die ständiger Kontrolle bedürfen.

Die nächsten Tabellen sollen Aufschluß über den Zyklus der AGS - Patientinnen ohne/mit Salzverlust in den Altersgruppen 12 - 16 Jahre (Gruppe I) und 17 - 25 Jahre (Gruppe II) geben.

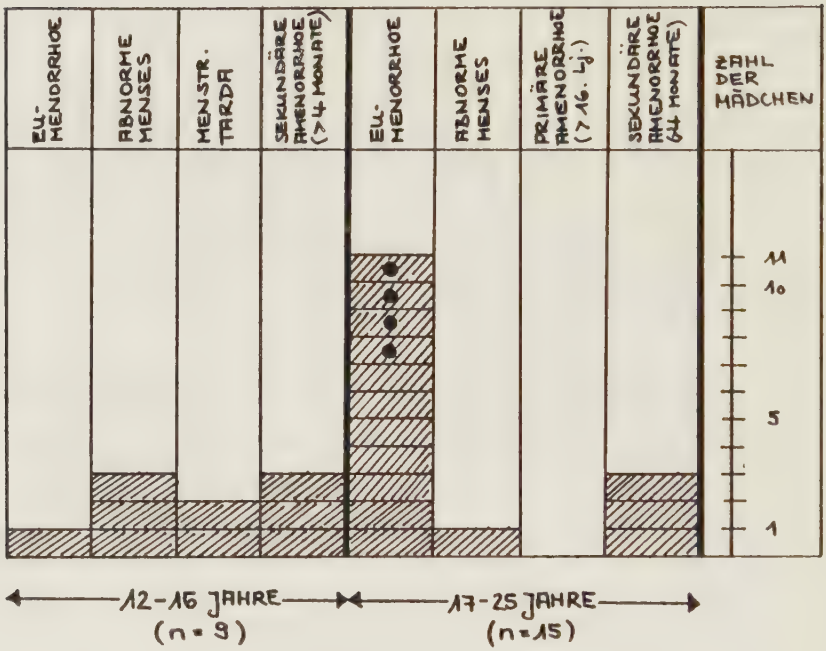


Abb.: 1o Histogramm des Zyklus bei AGS - Patientinnen ohne Salzverlust in den Altersgruppen 12 - 16 Jahre und 17 - 25 Jahre

= regelmäßiger Zyklus unter Ovulationshemmereinnahme

In der Altersgruppe II (17 - 25 Jahre)war bei AGS ohne Salzverlust die Zahl der Eumenorrhoen deutlich höher als in der jüngeren Gruppe I;in Gruppe I menstruierte nur eine von neun AGS-Mädchen (~11 %) regelmäßig,in Gruppe II waren es 11 von 15 Patientinnen (~73 %).
Vier von den 11 Patientinnen aus Gruppe II mit normaler Menstruation betrieben hormonelle Antikonzeption.

Menstruationsstörungen (Amenorrhoe ausgenommen) fanden sich in Gruppe II bei drei von neun Patientinnen (~33 %), in Gruppe II dagegen nur mehr in zwei von 15 Fällen (~13 %). Bei AGS-Patientinnen ohne Salzverlust kam in der Gruppe II keine primäre Amenorrhoe (Menarche $\geqslant$16.Lebensjar) vor und der Anteil der sekundären Amenorrhoen war niedriger als in Gruppe I (~33 % in Gruppe I;~2o% in Gruppe II).

Zusammenfassend läßt sich sagen,daß fast drei Viertel der älteren (17 - 25 Jahre) AGS-Patientinnen ohne Salzverlust regelmäßig menstruierten.Die Zahl der Menstruationsstörungen schien mit zunehmenden Alter deutlich kleiner zu werden.

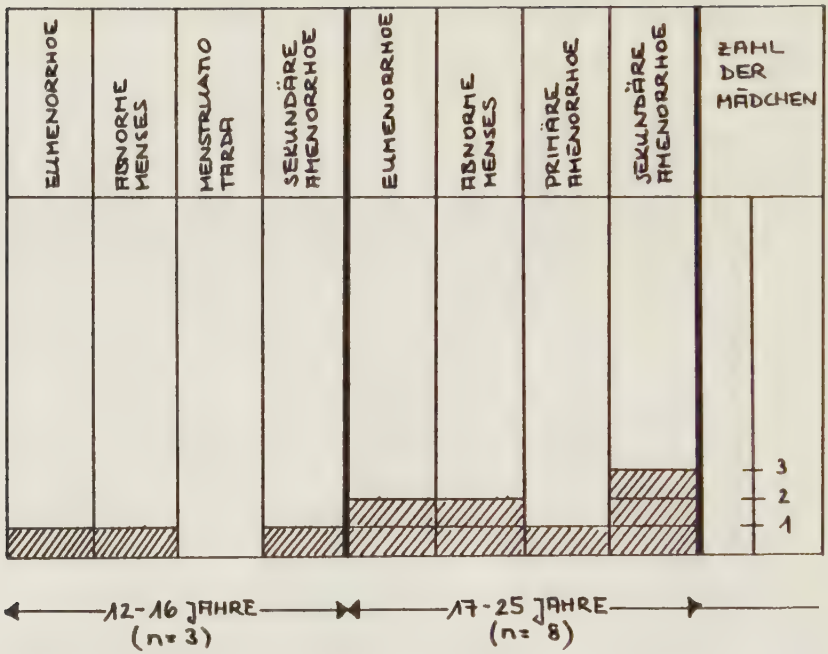


Abb.:11 Histogramm des Zyklus bei AGS-Patientinnen mit Salzverlust in den Altersgruppen 12 - 16 Jahre (Gruppe I) und 17 - 25 Jahre (Gruppe II).

Bei AGS-Patientinnen mit Salzverlust war die Zahl der Eumenorrhoen in der älteren Gruppe II etwas niedriger als in der jüngeren Gruppe I, (ein Viertel der Gruppe II menstruierte regelmäßig;in Gruppe I ein Drittel der Patientinnen).
Menstruationsstörungen fanden sich bei einem Drittel der Gruppe I und bei einem Viertel der Gruppe II.
In Gruppe II litt eine von acht Patientinnen (12,5 %) unter primärer Amenorrhoe.In beiden Gruppen klagten etwa ein Drittel der Patientinnen über sekundäre Amenorrhoe.

Beim AGS mit Salzverlust persistierten die Zyklusstörungen auch in der späten Adoliszenzzeit.Während fast drei Viertel der älteren (17 - 25 Jahre) AGS-Patieninnen ohne Salzverlust regelmäßig menstruierten,war es in der vergleichbaren Gruppe der Salzverlust-Patientinnen nur ein Viertel.

3.3.2.2. Ursachen der Zyklusstörungen bei AGS-Patientinnen.

Folgende Parameter wurden als mögliche Ursachen der Zyklusstörungen untersucht:

a) Therapiebeginn
b) Mangelnde Compliance
c) Schwierigkeiten bei der medikamentösen Einstellung
d) Entwicklung des Knochenalters
e) Virilisierungsgrad

3.3.2.2.1. Einfluß des Therapiebeginns auf den Zyklus der AGS-Patientinnen

Die nächste Tabelle erfaßt nur AGS-Patientinnen ohne Salzverlust, weil die Salzverlust-Patientinnen mit einer Ausnahme seit Geburt oder den ersten Lebenswochen therapiert worden waren.

	Gruppe A Therapiebeginn o-1 Jahr (n=5)	Gruppe B Therapiebeginn 1-4 Jahre (n=7)	Gruppe C Therapiebeginn > 4 Jahre (n=9)
Eumenorrhoe	6o %	34 %	3o %
abnorme Menstruation	2o %	22 %	4o %
Menstruatio tarda	2o %	22 %	---
prim.A.	--	--	---
sekund.A.	--	22 %	3o %
Menarche (Jahre)	12,9 J.	13,5 J.	13,2 J.

Tab.:14 Einfluß des Therapiebeginns auf den Zyklus bei AGS ohne Salzverlust.
(Prozentzahlen bezogen auf die Anzahl der Fälle in der jeweiligen Gruppe).

Der Therapiebeginn wirkte sich bei den untersuchten AGS-Patientinnen ohne Salzverlust kaum auf das mittlere Menarchealter aus,doch er beeinflußte deutlich das spätere Zyklusgeschehen.

Die Zahl der Eumenorrhoen in der seit dem ersten Lebensjahr therapierten Gruppe A war etwa doppelt so hoch wie in Gruppe B oder C.

Atypische Blutungen (Störungen des Rhytmus,Amenorrhoe ausgenommen,der Stärke und der Dauer) traten bei der nach dem 4.Lebensjahr behandelten Gruppe C doppelt so häufig auf.
Fälle von Menstruatio tarda (Verspätung der Menarche bis Ende des 15.Lebensjahres) kamen in Gruppe C nicht vor;diese spät therapierten Patientinnen waren mit einer Ausnahme älter als 15 Jahre.Primäre Amenorrhoe beobachteten wir bei den AGS-Patientinnen ohne Salzverlust nicht.
Sekundäre Amenorrhoen zeigten sich erst bei den nach dem ersten Lebensjahr therapierten AGS-Mädchen;etwa ein Fünftel der AGS-Patientinnen ohne Salzverlust aus Gruppe B und ein Drittel aus Gruppe C wiesen viermonatige und längere Intervalle zwischen ihren Menses auf.

Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme,daß ein Hypothalamus - Hypophysen - System,das unter erhöhtem Androgeneinfluß stand,zwar durchaus noch Menstruationen einleiten kann;aber der zyklische Ablauf ist umso mehr gestört,je später die Therapie einsetzte.

3.3.2.2.2. Auswirkung mangelnder Compliance auf den menstruellen Zyklus bei AGS.

Unkorrekte Einnahmen der Substitutionsdosis, besonders nach der Pubertät, kamen nicht nur beim unkomplizierten, sondern auch beim AGS mit Salzverlust vor.
Von den untersuchten 35 AGS - Patientinnen gaben zehn (ca 29 %) zu,ihre gestaffelte Cortisolmenge (3 x pro Tag) nur unregelmäßig einzunehmen.
In allen zehn Fällen (6 AGS-Patientinnen ohne Salzverlust und 4 mit Salzverlust) konnte man Menstruationsstörungen beobachten.

Mangelnde Compliance führte bei den sechs Patientinnen mit unkompliziertem AGS in drei Fällen zu sekundärer Amenorrhoe,in zwei Fällen zu Poly-Hyper-menorrhoe und in einem Fall zu Menstruatio tarda.
Bei den zwei AGS-Patientinnen mit Salzverlustsyndrom und unregelmäßiger Einnahme traten in einem Fall sekundäre Amenorrhoe,in einem Fall Poly-Hypo-menorrhoe und in zwei Fällen Oligo-Hypo-menorrhoen auf.Unregelmäßige Einnahme der Cortisoldosis verursachte hier eine sehr hohe Störquote von 1oo % im menstruellen Zyklus.
Sekundäre Amenorrhoen und andere Veränderungen des Rhythmus standen im Vordergrund.

Im Vergleich dazu beobachtete man bei den 18 AGS-Patientinnen ohne Salzverlust,die angaben Ihre Medikation korrekt durchzuhalten,in einem Drittel der Fälle (= 6 Patientinnen) Zyklusstörungen.
Bei den 7 AGS-Patientinnen mit Salzverlustsyndrom kam es trotz guter Compliance in etwa mehr als der Hälfte (bei 4 Patientinnen) der Fälle zu Anomalien des Zyklus.

3. 3. 2. 2. 3. Auswirkungen von Schwierigkeiten bei der medikamentösen Einstellung auf den menstruellen Zyklus.

Von insgesamt 35 AGS-Patientinnen bereiteten neun Schwierigkeiten bei der medikamentösen Einstellung. In allen neun Fällen (4 AGS-Patieninnen ohne Salzverlust, 5 AGS-Patientinnen mit Salzverlust) führte dies zu Zyklusstörungen.
In acht der neun Fälle wurde jedoch mangelnde Compliance festgestellt.

Art der Zyklusstörung	Zahl der Fälle mit medikamentös schwer einstellbarem AGS ohne SV	Zahl der Fälle mit medikamentös schwer einstellbarm AGS mit SV
Menstruatio tarda (Menarche zwischen 14.- 15. Lj.)	1	0
sekundäre Amenorrhoe ($\geq$ 4 Monate)	1	2
Poly-Hypermenorrhoe	2	1
Oligo Hypomenorrhoe	0	2
Gesamtzahl	4	5

Tab.: 15 Art und Häufigkeit der Zyklusstörungen bei medikamentös schwer einstellbarem AGS.

	AGS ohne SV (n = 24)	AGS mit SV (n = 11)
Fälle mit menstruellen Störungen insgesamt	12	8
davon: Fälle mit mangelnder Compliance und / oder Schwierigkeiten bei der medikamentösen Einstellung	6	5

Tab.: 16 Zahl der Menstruationsstörungen bei gleichzeitigem Mangel an Compliance und / oder Schwierigkeiten in der medikamentösen Einstellung des AGS.

Die Hälfte und mehr der in unserer Studie beobachteten Zyklusstörungen fand sich bei jenen AGS-Patientinnen, die ihre Cortisolration unregelmäßig einnahmen und / oder schwierig einzustellen waren.

3. 3. 2. 2. 4. Vergleich der Entwicklung des Knochenalters mit dem späteren Zyklusgeschehen

Im folgenden sollte untersucht werden ob sich aus der Entwicklung des Knochenalters im Vergleich zum chronologischen Alter eine Vorhersage auf das Zyklusgeschehen ableiten läßt:

	AGS-Patientinnen mit Eumenorrhoe		AGS-Patientinnen m.Menstruat.Stör.	
chronologisches Alter	5 Jahre	1o Jahre	5 Jahre	1o Jahre
Knochenalter	5,2 Jah.	12,75 J.	8 Jah.	12,5 J.

Tab.: 17. Entwicklung des Knochenalters bei AGS Patientinnen mit Eumenorrhoe oder Menstruationsstörungen.

Aus der obigen Gegenüberstellung geht hervor,daß sich bei Knochenreifung bei AGS - Mädchen mit Menstruationsstörungen nicht beträchtlich von jener der eumenorrhoischen AGS - Patientinnen unterschied.Lediglich im Kindesalter eilte in der Gruppe mit Zyklusschwierigkeiten das Knochenalter dem chronologischen Alter voraus.

Aus dem Verlauf des Knochenalters ließen sich also keine sicheren Vorhersagen über das Zyklusgeschehen machen.

Für die adäquate medikamentöse Einstellung als Grundvoraussetzung für Pubertät und Wachstum bleibt natürlich die Kontrolle des Knochenalters und des 24-Std-Harns von größter Wichtigkeit.

3. 3. 2. 2. 5. Auswirkung der Pubesentwicklung und des Virilisierungsgrades auf den menstruellen Zyklus.

Physiologischerweise erreicht das Mädchen maximal Pubes V nach Tanner,eine für die Frau typische Schambehaarung mit horizontaler oberer Begrenzung.
Beim AGS-Mädchen kann durch den erhöhten androgenen Stimulus Pubes VI auftreten,was sich in einer zusätzlichen Behaarung der Linea alba zeigt.

	Eumenorrhoe Fälle (%)	abnorme Menses Fälle(%)	Menstruatio tarda Fälle (%)	primäre Amenorrhoe Fälle (%)	sekundäre Amenorrhoe Fälle (%)
Pubes ≤ V (n = 17)	1o (59)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	4 (23)
Pubes VI (n = 15)	5 (33)	5 (33)	1 (7)	0 (0)	4 (27)

Tab. 18: Menstrueller Zyklus im Vergleich zum Pubesstadium bei Mädchen mit AGS.
(gerundete Prozentzahlen in Klammern bezogen auf die Gesamtzahl mit Pubes ≤ V,bzw.Pubes VI).

AGS-Patientinnen mit Pubes VI zeigten,im Vergleich zu AGS-Patientinnen mit normaler Schambehaarung,nur halb so häufig Eumenorrhoen.
Zyklusstörungen in Rhytmus (Amenorrhoen ausgenommen), Stärke und Dauer traten in der Gruppe mit Pubes VI in viel größerer Zahl auf.Fälle von Menstruatio tarda und sekundärer Amenorrhoe beobachteten wir in beiden Gruppen gleich oft.Eine 2o-jährige AGS-Patientin mit Salzverlust und primärer Amenorrhoe hatte normale Pubes.

Wird bei der Geburt ein Virilisierungsgrad III- V nach Prader bei einem Mädchen festgestellt,so zeugt dies von einem Androgenüberschuss,der schon im III.Fetalmonat vorhanden war.
Eine leichte oder postnatale androgene Stimulation kann nur Pradergrad I - II zur Folge haben.
Die nächste Tabelle gibt eine Übersicht über die Zyklusentwicklung in Abhängigkeit vom Virilisierungsgrad nach Prader.

Prader	Eumenorrhoe Fälle (%)	abnorme Menses Fälle(%)	Menstruatio tarda Fälle (%)	primäre Amenorrhoe Fälle (%)	sekundäre Amenorrhoe Fälle (%)
I -II (n=1o)	6 (6o)	1 (1o)	0 (0)	0 (0)	3 (3o)
III- V (n=22)	7 (32)	5 (23)	2 (9)	1 (5)	7 (31)

Tab.: 19 Zyklusentwicklung in Abhängigkeit vom Virilisierungsgrad nach Prader bei Mädchen mit AGS. (gerundete Prozentzahlen in Klammern bezogen auf die Gesamtzahl der AGS-Patientinnen mit Prader I - II bzw.III - V).

In unserer Untersuchung fanden sich alle Fälle von Menstruatio tarda und primärer Amenorrhoe in der Gruppe der AGS-Patientinnen mit stärker virilisiertem Genitale (Prader III - V).
Sekundäre Amenorrhoen waren in beiden Gruppen gleich häufig vertreten.
AGS-Patientinnen mit Virilisierungsgrad I - II nach Prader menstruierten zu zwei Drittel regelmäßig,die Gruppe mit Grad III - V nur zu einem Drittel.

Bei stark virilisierten Neugeborenen verzögert sich demnach mit großer Wahrscheinlichkeit die Menarche, bleibt bis in die späte Adoleszenz aus oder es treten gehäuft Menstruationsstörungen auf.

3. 3. 2. 3. Art und Häufigkeit der Menstruationsstörungen bei Patienten mit AGS.

24 Mädchen mit unkomplizierten AGS und 11 AGS-Patientinnen mit Salzverlust wurden nach Störungen des Menstruationsrhythmus,der -stärke, -dauer und der -schmerzhaftigkeit untersucht.

	n = 24 ohne SV	n = 11 mit SV
I.Rhythmusstörungen	in %	in %
Polymenorrhoe (< 25 Tage)	13	9
Oligomenorrhoe (> 31 Tage	4	18
Menstruatio tarda (Menarche zw.14.und 15.Lj.)	9	0
primäre Amenorrhoe (Menarche ⩾16.Lj.)	0	9
sekundäre Amenorrhoe (⩾ 4 Monate)	25	36
II.Störung der Stärke		
Hypermenorrhoe (>5 Vorlagen/Tag)	8	0
Hypomenorrhoe (<2 Vorlagen/Tag)	25	27
Spotting	8	0
III.Störung der Dauer		
Menorrhagie (> 6 Tage)	13	0
Brachymenorrhoe (< 3 Tage)	0	0
IV.Dysmenorrhoe		
Schmerzen vor der Menses	8	9
Schmerzen während der Menses	0	0

Tab.: 2o Menstruationsstörungen bei AGS-Patientinnen mit und ohne Salzverlust.

Erklärung zu Tab.2o:
Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der AGS-Patientinnen mit bzw.ohne Salzverlust.
Da bei einer Patientin mehrere Störungsmerkmale gleichzeitig vorliegen können,erhöht sich die Summe der Prozentzahlen in einer Spalte über 1oo %.

Unter den Rhythmusstörungen beobachteten wir sekundäre Amenorrhoe am häufigsten (bei einem Viertel der AGS-Patientinnen ohne Salzverlust und über einem Drittel der Patientinnen mit Salzverlust).
Daneben trat beim AGS ohne Salzverlust in einigen Fällen Polymenorrhoe,beim AGS mit Salzverlust öfter Oligomenorrhoe auf.
Primäre Amenorrhoe erschien nur in der Gruppe der Salzverlust - Patientinnen.
Etwa die Hälfte der Rhythmusstörungen korrelierte in dieser Untersuchung mit mangelnder Compliance.

Der Risikofaktor der ungenügenden Androgensuppression begünstigte auch die Hypomenorrhoe,die häufigste Störung der Menstruationsstärke.

Die Dauer der Menses war kaum gestört;in einigen Fällen hielten die Monatsblutungen länger (>6 Tage) an,während Brachymenorrhoen nicht vorkamen.

Der Großteil der AGS-Patientinnen gab keine Schmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation an.

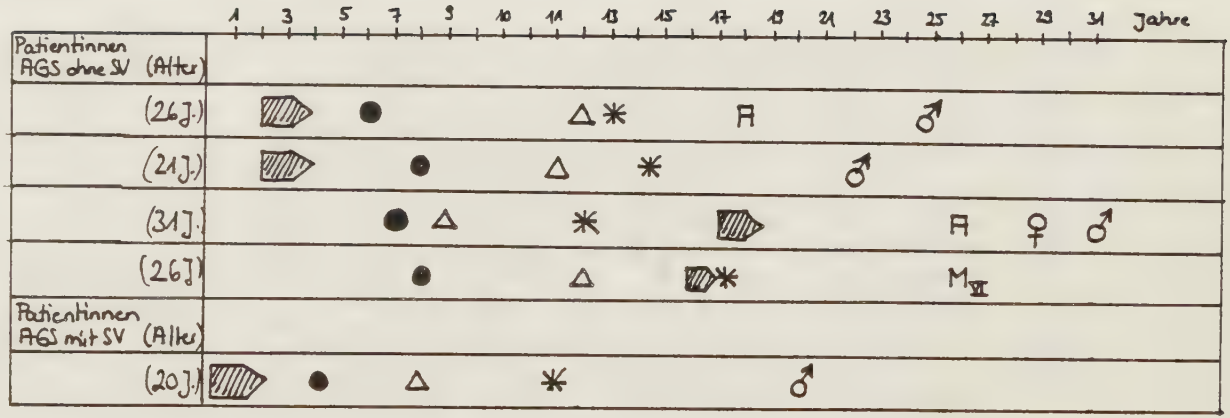
3. 3. 3. Konzeption,Kontrazeption,Schwangerschaft und Geburt bei AGS-Patientinnen an unserer Klinik

Bis Juni 1983 wurden fünf Schwangerschaften von vier AGS-Patientinnen,die am Dr.v.Haunerschen Kinderspital mitbetreut wurden,ausgetragen.
Drei dieser Patientinnen waren Träger eines unkomplizierten AGS,bei einer stellte man ein Salzverlustsyndrom leichten Ausprägungsgrades fest.
Eine weitere AGS-Patientin ohne Salzverlust ist gerade im VI.Schwangerschaftsmonat.

Das Alter bei Schwangerschaftsbeginn lag im Mittel bei 25 Jahren (21 - 3o,7 Jahre).
Will man die fünf AGS-Patientinnen mit Schwangerschaften zu der Gesamtgruppe von 35 AGS-Patientinnen in Relation setzen,so darf man nicht außer acht lassen,daß erst 17 von 35 Patientinnen zum Zeitpunkt der Studie 2o Jahre oder älter waren.

Bei den 5 Müttern mit AGS hatte in drei Fällen die Therapie im Kleinkindalter begonnen;eine Patientin mit einer leichten Form des AGS (geringe Klitorishypertrophie, Menarche mit 12 Jahren,zunehmend Hirsutismus und Oligomenorrhoe) kam erst mit 17 Jahren zur Behandlung,als bei ihrer jüngeren Schwester ein AGS entdeckt wurde.
Ein weiteres Mädchen wurde ab dem 16.Lebensjahr therapiert, bekam ein Jahr später die Menarche und konzipierte mit 25 Jahren (zur Zeit Grav.Mens VI).

Das mittlere Menarchealter der fünf AGS-Frauen mit Schwangerschaften lag bei 13,5 Jahren (11 - 17 Jahre).
Der Zyklus verlief regelrecht.Die gute Compliance unterstützte die positive Entwicklung dieser Patientinnen.



Tab. 21: Individuelle Daten der AGS - Patientinnen mit Schwangerschaften

- Therapiebeginn
- Pubarche
- Thelarche
- Menarche
- Abort
- ♂ Geburt eines Jungen
- ♀ Geburt eines Mädchens
- M_{VI} noch nicht ausgetragene Schwangerschaft (Mens VI)

Drei der Patientinnen hatten über mehrere Jahre Ovulationshemmer vor der Schwangerschaft eingenommen.

Die AGS-Patientinnen konzipierten nach ca.5 Monaten - -1 Jahr,zwei Patientinnen wurden nach einer Therapiekorrektur schwanger.Eine weitere AGS-Patientin,die außerdem unter cerebralen Anfällen leidet,konzipierte bis jetzt nicht,trotz sehnlichstem Kinderwunsch.

Während einer Periode mangelnder Therapiekontrolle kam es in einem Fall zu missed abortion,in einem anderen zur Fehlgeburt in der 22.Schwangerschaftswoche.
Beide AGS-Patientinnen brachten nach adäquater Behandlung gesunde Kinder zur Welt.

Zwei der fünf AGS-Patientinnen benötigten wegen ihrer geringen Virilisierung keinen chirurgischen Eingriff am Genitale, die drei übrigen mußten sich früher einer Klitorisverlagerung bzw. -ektomie und einer Vaginalplastik unterziehen.
Der Uterus der fünf AGS-Patientinnen mit erfolgreichen Schwangerschaften zeigte keine Formanomalien.Bei vier anderen Patientinnen aus der Gesamtgruppe (zwei mit, zwei ohne Salzverlust) im Alter von 16 - 25 Jahren wurde eine hypoplastische Gebärmutter festgestellt.In drei Viertel dieser Fälle bestanden gleichzeitig Menstruationsstörungen.

Aus den fünf erfolgreichen Schwangerschaften gingen ein lebensfrisches Mädchen und vier gesunde Jungen hervor.

Bei einer dieser AGS-Mütter war in jeder ihrer beiden Schwangerschaften wegen Cervixinsuffizienz eine Cerclage gelegt worden;eine dieser Geburten endete dann mit einem Cervixriß und einer Vacuumextraktion in der 39.Schwangerschaftswoche,die andere dreieinhalb Wochen vor Termin.

Von den insgesamt fünf Kindern wurden zwei durch Sectio caesarae entbunden;in einem Fall wegen einer Placenta praevia,im anderen wegen eines relativen Mißverhältnisses. Drei Kinder wurden auf vaginalem Weg geboren.Die sechste Mutter mit AGS ist noch im Mens VI.

Die Patientinnen behielten während der Schwangerschaft ihre gewohnte Cortisondosis bei.

Die sechs Schwangerschaften (zwei Fälle mit Sectio,drei vaginale Geburten,eine noch nicht ausgetragene Schwangerschaft) der AGS-Patientinnen an unserer Klinik zeigten,daß unter adäquater Therapie bei AGS durchaus Fertilitätschancen bestehen.
Mangelnde Androgensuppression verursachte häufig Konzeptionsschwierigkeiten und Aborte.

Mit den größeren Fertilitätschancen unter Therapie entsteht auch die Frage der Antikonzeption.

Sechs Frauen über 18 Jahre mit unkompliziertem AGS hatten zum Zeitpunkt der Studie oder vorher Ovulationshemmer eingenommen.
Vier von den 11 in unserer Untersuchung festgestellten Eumenorrhoen bei AGS ohne Salzverlust wurden durch hormonale Antikonzeption induziert.
Eine Patientin mit sekundärer Amenorrhoe nahm ebenfalls die "Pille".
In drei Fällen lag die Ovulationshemmereinnahme schon länger zurück und nach dem Absetzen blieb der Zyklus regelmäßig.
Unter den Patientinnen mit Salzverlust hatte bisher noch keine hormonale Antikonzeption betrieben.

Sowohl Kombinationspräparate (z.B.Sequilar,Eugynon, Mikrogynon) als auch Sequentialpräparate (z.B.Nuriphasic, Ovanon) wurden ausnahmslos gut vertragen.Die Minipille führte in einem Fall zu Menstruationsstörungen (Polymenorrhoe nach Exlutona).Reine Gestagenpräparate eigneten sich besonders für zyklusstabile östrogenbetonte Adoleszenten und kamen daher bei AGS weniger in Frage.
Eine Patientin hatte sich mit 25 Jahren nach der Geburt ihres Sohnes ein Intrauterinpessar einsetzen lassen, ohne nachfolgende Komplikationen.
In Übereinstimmung mit den Jugendgynäkologen meinen wir, daß sich für Patientinnen mit AGS 2- oder 3-Phasenpräparate zur Antikonzeption eignen.
Grundsätzlich gelten bei der Verordnung von hormonellen Kontrazeptiva oder IUP's die gleichen Vorbehalte wie für gesunde Frauen.

4. D I S K U S S I O N

4. 1. Pubarche,Thelarche und Menarche bei Patientinnen mit AGS.

Bei frühzeitigen Therapiebeginn (im ersten Lebensjahr) lag das Pubarchealter der AGS-Patientinnen im Normbereich (1o,25 Jahre bei Klingensmith 1977 a; 9,3 Jahre in unserer Studie).
Bei Bahndlung ab dem Schulalter oder in der Adoleszenz setzte die Pubarche deutlich früher ein (mit 4,o1 Jahren bei Therapiebeginn zwischen 6. - 2o.Lebensjahr nach Klingensmith 1977a; mit 6,2 Jahren bei Therapiebeginn zwischen 5. - 17. Lebensjahr in unserer Studie).

In unserer Untersuchung fiel das mittlere Pubarchealter der Patientinnen mit Salzverlust (9,3 Jahre) in den Normbereich,während bei AGS ohne Salzverlust die Pubarche (7,2 Jahre) durchschnittlich etwas zu früh eintraf.
Der Grund hierfür lag in der frühzeitigeren Diagnose und Therapie der AGS-Patientinnen mit Salzverlust; AGS-Mädchen ohne Salzverlust wurden zum Teil erst durch das vorzeitige Erscheinen der Pubarche erkannt und daraufhin der Therapie zugeführt.

In Übereinstimmung mit Klingensmith (1977 a) und Jones (1979) bewegte sich das Thelarchealter bei AGS relativ unabhängig vom Therapiebeginn im 95 %-Bereich.
Wie auch Pang (1977) so stellten wir in unserer Untersuchung fest,daß das Salzverlustsyndrom die Thelarche kaum beeinflußt.
In den Arbeiten von Jones (1971),Pang (1977),Klingensmith (1977 a) und Hughes (1982) schwankte das Menarchealter zwischen 13,1 und 13,77 Jahren.

Unsere AGS-Patientinnen erreichten ihre Menarche mit durchschnittlich 13,6 Jahren; die Gruppe ohne Salzverlust mit 13,2 Jahren und die Patientinnen mit Salzverlust in einem

Alter von 14,o Jahren.
Pang (1977) errechnete für das AGS ohne Salzverlust 13,o8 Jahre und für das AGS mit Salzverlust 13,89 Jahre.

In der Berechnung des mittleren Menarchealters konnten jedoch Fälle von Menstruatio tarda oder primärer Amenorrhoe nicht erfaßt werden.
Bei getrennter Untersuchung von AGS-Patientinnen mit und ohne Salzverlust ergab sich in unserer Studie folgendes Bild:
Bei beiden Formen des AGS trat in 5o % der Fälle die Menarche mit ca. 12,5-13,5 Jahren ein; für die übrigen Salzverlust-Patientinnen verlief die Entwicklung ungünstiger.Während in 1oo % der behandelten Fälle mit unkompliziertem AGS die Menarche bis zum 16.Lebensjahr erschien,galt dies bei AGS mit Salzverlust nur für etwa 91 %.Die restlichen 9 % der AGS-Patientinnen mit Salzverlustsyndrom litten unter primärer Amenorrhoe.
Laut Klingensmith (1977 a) erreichten 5o % der therapierten AGS-Patientinnen ihre erste Menstruation bis zum Ende des 15.Lebensjahres und 1oo % bis Ende des 2o.Lebensjahres.Bei Richards (1977) hatten unter den 17 jährigen behandelten AGS-Patientinnen 75 % ihre Menarche bereits erlebt.
Das mittlere rechnerische Menarchealter schien,wie auch bei Klingensmith (1977 a) unabhängig vom Therapiebeginn zu sein.Äußerst selten setzte die Menarche ohne Cortisoltherapie spontan ein (in unserer Studie bei einer Patientin mit einer leichten Form des AGS).Auch noch bei Behandlungsbeginn nach dem 9.Lebensjahr berichten Klingensmith (1977a) und Jones (1979),daß in 1oo % der Fälle die Menarche nach etwa einem Jahr Therapie folgte.In unserer Studie hatten die bis zum 1o.Lebensjahr und länger unbehandelten AGS-Patientinnen nach 1 - 2 Jahren ($\bar{x}$ = 1,4 Jahre) Therapie ihre erste Monatsblutung.

Klingensmith (1979 a) gab als Hauptursache (in 11 von 12 Fällen)für verspätete Menarche ungenügende Cortisolsubstitution an; drei Viertel der nicht adäquat therapierten AGS-Patientinnen hatten ihre Cortioidmenge nicht vorschriftsmäßig eingenommen,in einem Viertel der Fälle war die Dosis dem fortschreitenden Wachstum nicht angepaßt gewesen.

In unserer Studie wurde einer von zwei Fällen mit Menstruatio tarda durch mangelnde Compliance mitverursacht.

Alle von uns untersuchten AGS-Patientinnen mit Menstruatio tarda oder primärer Amenorrhoe wiesen eine deutliche Virilisierung des Genitale (III - V nach Prader) auf.

Bongiovanni (1973),Ghali (1977) und Pang (1977) beschrieben bei AGS-Patientinnen unter mangelnder oder verspäteter therapeutischer Kontrolle eine Akzeleration des Knochenalters.In 8 von 11 Fällen stellten wir ein fortgeschrittenes Knochenalter bei Menarche fest (13 - 18 Jahre; $\bar{x}$ = 14,7 Jahre);
Pang (1877) kam zu dem gleichen Ergebnis (12 - 18 Jahre; $\bar{x}$ = 14,8 Jahre).
Zwischen dem Knochenalter und dem Beginn der Regelblutung schien keine so deutliche Korrelation wie bei gesunden Mädchen zu bestehen.

4. 2. Der menstruelle Zyklus bei Patientinnen mit AGS

In vielen Studien wurde von dem gehäuften Auftreten menstrueller Störungen bei AGS-Patientinnen berichtet (Klingensmith 1977 b,Ghali 1977,Kirkland 1977). Klingensmith (1977 b) beschrieb bei AGS vor allem Oligomenorrhoe,primäre und sekundäre Amenorrhoe;in 94 % der Fälle mit verspäteter Menarche oder sekundärer Amenorrhoe gab er ungenügende Cortisolsubstitution als Ursache an.Klingensmith (1977 b) stellte bei 2o % der AGS-Patientinnen ohne Salzverlust und bei 25 % der AGS-Patientinnen mit Salzverlust mangelnde Compliance fest.

In unserer Studie wurde etwa die Hälfte der bei AGS auftretenden Zyklusstörungen bei jenen Patientinnen gefunden,die ihre Cortisoldosis unregelmäßig einnahmen und/oder schwierig einzustellen waren.Mangelnde Compliance führte besonders häufig zu sekundärer Amenorrhoe. Außerdem zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen Menstruationsstörungen und stärkerer Virilisierung des Genitale (III - V nach Prader); in dieser Gruppe fanden sich,unserer Untersuchung zufolge,alle Fälle von Menstruatio tarda und primärer Amenorrhoe und doppelt so viele Oligo- und Polymenorrhoen mit Anomalien der Menstruationsstärke.

Der Zyklus der an unserer Klinik untersuchten AGS-Patientinnen mit Salzverlustsyndrom wies doppelt so häufig Störungen auf,die bis in die späte Adoleszenz persistierten.Das gleiche galt für spät (Therapiebeginn > 4.Lebensjahr) behandelte AGS-Patientinnen ohne Salzverlust.

4. 3. Konzeption und Schwangerschaft bei Frauen mit AGS.

Je später die Behandlung begann,umso niedriger waren die Fertilitätschancen (Klingensmith 1977 a).
Von den fünf von uns erfaßten AGS-Patientinnen mit Schwangerschaften waren drei seit Kindheit therapiert worden,die beiden anderen seit dem 16.bzw.17.Lebensjahr.
Klingensmith (1977 a) ermittelte eine Fertilitätsrate von rund 5o % (1o von 18 Patientinnen konzipierten) und eine Aborthäufigkeit von 25 % (bezogen auf die Zahl der Schwangerschaften) für die AGS-Patientinnen mit Therapiebeginn vor dem 2o.Lebensjahr.
Diese Zahlen stimmen mit unseren Beobachtungen überein; fünf von 17 Patientinnen,die über 2o Jahre alt waren, wurden gravide.Zwei weitere Schwangerschaften endeten mit einem Abort.Das Aufstellen von genauen Fertilitäts- und Abortraten schien aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs und des jungen Patientenguts problematisch.
Das in unserer Arbeit erhobene mittlere Alter von 25 Jahren bei Schwangerschaftsbeginn entsprach etwa dem von Klingensmith (1977 a) angegebenen.
Inadäquate Cortisoltherapie führte zu Konzeptionsschwierigkeiten und erhöhte das Abortrisiko (beide von uns beobachteten Aborte fielen in eine Periode ungenügender Androgensuppression).Dieser Zusammenhang ergab sich auch aus vielen anderen Studien (Mori 197o, Klingensmith 1977 a und b,Jones 1979 u.a.).
Ein hypoplastischer Uterus als eine der möglichen Abortursachen bei AGS (Prader 1954,Mason 1961,Jones 1979) spielte bei unseren AGS-Patientinnen keine Rolle.
Die aufgrund eines Mißverhältnisses indizierte hohe Zahl an Sectiones caes.(Sas 1962,Harrison 1966 Stöckli 1969,Jones 1979 u.a.) bestätigte sich in unserer Untersuchung nicht;von den fünf Kindern der von uns betreuten

AGS-Mütter wurden drei auf vaginalem Wege,zwei durch Sectio entbunden.Einer von diesen beiden Kaiserschnitten war wegen einer Placenta praevia notwendig geworden. Wie in den meisten Fällen,unter der Voraussetzung eines nicht heterozygoten Partners,kamen die vier Söhne und die Tochter gesund zur Welt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 35 AGS - Patientinnen im Alter von 12 - 31 Jahren, die in der Kinderklinik der Universität München mitbetreut werden, untersuchten wir Probleme der Menarche, des Zyklus und der Fertilität bei kongenitalem adrenogenitalen Syndrom.
Alle 35 Patientinnen sind Träger eines 21 - Hydroxylasedefektes; 24 von ihnen haben ein unkompliziertes AGS und 11 ein AGS mit Salzverlust.
Bei den frühbehandelten AGS - Patientinnen ($<$ 1. Lebensjahr) lagen das durchschnittliche Pubarche-(9,3 Jahre), Thelarche-(1o,4 Jahre) und Menarchealter (13,8 Jahre) im physiologischen Bereich.
Eine Abhängigkeit vom Therapiebeginn zeigte sich besonders bei der Pubarche (Therapiebeginn $<$1. Lebensjahr: Pubarche 9,3 Jahre, Therapiebeginn im 15.- 17. Lebensjahr: Pubarche 6,2 Jahre), beim durchschnittlichen Thelarche- und Menarchealter war dies weniger zu beobachten.
Bei allen behandelten Patientinnen mit unkompliziertem AGS (n=24) erschien die Menarche bis zum 16. Lebensjahr, bei AGS mit Salzverlust traf die Menarche in 1o von 11 Fällen bis zu diesem Zeitpunkt ein. Eine der AGS - Patientinnen mit Salzverlustsyndrom litt unter primärer Amenorrhoe.
Der Zyklus war bei etwa drei Viertel der älteren (17-25 Jahre) AGS -Patientinnen ohne Salzverlust regelmäßig, in der vergleichbaren Gruppe der Salzverlust - Patientinnen dagegen nur bei einem Viertel.
Spät therapierte AGS - Patientinnen wiesen doppelt so häufig Menstruationsstörungen auf. Das gleiche galt für die Gruppe mit stärkerer Virilisierung des Genitale (III-V nach Prader).
Etwa die Hälfte aller Rhythmusstörungen korrelierte mit mangelnder Compliance; sekundäre Amenorrhoe wurde am häufigsten beobachtet.

Konzeption und Schwangerschaft waren durch adäquate Therapie bei fünf der untersuchten AGS - Patientinnen möglich. Bis jetzt wurden ein lebensfrisches Mädchen und vier gesunde Jungen entbunden (zwei Sectiones caes., drei vaginale Geburten). Eine schwangere AGS - Patientin befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im IV. Monat. Bei zwei der oben genannten AGS - Patientinnen kam es in einer Zeit ungenügender Androgensuppression zum Abort. Nach Therapiekontrolle stellte sich die normale Gravidität ein.

LITERATURVERZEICHNIS

Abu-Haydar N., J.C. Laidlaw
Hyperadrenocorticism and the Stein-Leventhal syndrome
J. Clin. Endocrinol. Metab.14: 766 (1954)

Atherden S.M., N.D. Barnes, D.B. Grant
Circadian variation in plasma 17-hydroxyprogesterone in patients with CAH
Arch. dis. Child 47: 6o2 (1972)

Avin J.
Female pseudohermaphroditism with delivery of a normal child
Pediatrics 49: 828 (1962)

Axelrod L.R., J.W. Goldzieher, S.D. Ross
Concurrent 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in adrenal and sclerocystic ovary
Acta Endocrinol. 48: 392-412 (1965)

Bacon G. E., R. P. Kelch
Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review fo current knowledge
J. Endecrinol. Invest. 2: 93-99 (1979)

Bahner F. and G. Schwarz
Congenitale NNR-Hyperplasie bei Mann mit normaler Keimdrüsenfunktion und Fertilität
Acta Endocrinol.(Kbh.) 38: 236-246 (1961)

Barraclough C.A., R.A. Gorski
Evidence that the hypothalamus si responsible for androgen-induced sterility in the female rat
Endocrinol. 68: 68-79 (1961)

Barraclough C.A.
Modifications in the CNS regulation of reproduction after exposure of prepubertal rats to steroid hormones
Recent Progr. Horm. Res. 22: 5o3 (1966)

Bartter F.C.,A.P.Forbes and A.Leaf
CAH associated with the adrenogenital Syndrome:an attemt to correct its disordered hormonal pattern
J. Clin. Invest. 29: 797 - 8o2 (195o)

Bergmann P.,B. Sjörgren and B. Hakansson
Hypertensive form of congenital adrenocortical hyperplasia
Acta Endocrinol. 4o: 555-564 (1962)

Bidlingmaier F., M. Wagner-Barnack, O. Butenandt,D.Knorr
Plasma estrogens in childhood aud puberty under physiologic and pathologic conditions
Pediatr. Res. 7: 9o1-9o7 (1973)

Bierich J.R.
Das Adrenogenitale Syndrom
Arch. f. Gynäkol. 198: 435-447 (1963)

Bongiovanni A.M.
Detection of pregnandiol and pregnantriol in urine of patients with CAH: suppression with cortison preliminary report
Bull. Johns Hopkins Hosp.. 29: 244-257 (1953)

Bongiovanni A.M., T.Moshang Jr. J.S.Parks
Maturational deceleration after treatment of CAH
Helv. Peadiatr. Acta 28: 127-134 (1973)

Brook C.G.D., M. Zachmann,A. Prader
Experience with long-term therapy in CAH
J.Pediatr. 85: 12-19 (1974)

Courier F.and A.Collonge
Cortisone and gastation
J.amer.med.Ass. 146: 493 (1951)

Childs B., M.M.Grumbach et.al.
Virilizing adrenal hyperplasia,a genetic and hormonal study
J.Clin. Invest. 35: 213 (1956)

De Crecchio L.
Sopra un caso di apparenze virili in una donna
Morgagni : 1951 (1865)

Dupon C. ans N.B.Schwartz
Pituitary LH-patterns in prepubertal normal and testosterone sterilized rats
Neuroendoendocrinology 7: 236 (1971)

Eberlein W.R.,A.M.Bongiovanni
CAH: Inborn Error of Metabolism
Helv.Peadiat.Acta 11: 1o5-1o7 (1956)
Erez N., and Jenen E.A.
A casa of adrenogenital syndrome (adrenal pseudeo-hermaphroditism) with subsequent pregnancy
Amer.J.Obstet.Gynec. 76: 877 (1958)
Fraser F.C.,T.D.Fainstat
Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone
Pediatrics 8: 527 (1951)
Friedrich E.,A.Etzrodt, H.Becker
A dose-response study with a new LH-RH-analogue
Acta Endocrinol. (Kba) Suppl. 2o8:39(1977)
Gans F., J.Ser
Normal pregnancy and delivery in female pseudo-hermaphroditism
Acta endocr. (Kbh) 3o: 424-433 (1959)
Ghali J., M.David et.al.
Linear growth and Pubertal development in treated CAH due to 21 - hydroxylase - deficiency
Clin. Endocrinol 6: 425-436 (1977)
Gorski R.A., Barraclough CA.
Effects of low dosages of androgen on the differentiation of hypothalamic controll of ovulation in the rat.Endocrinology 73: 21o-216 (1963)
Grennblatt R.B., Manautev J.M.
S.L .Clark and A.P.Rosenberg
Suppression of adrenal cortial activity in treatment of menstrual disorders
Metabolism 7: 25-39 (1958)
Grennblatt R.B., R.Seligmann
Endrocrinopathies and Infertility
Fertility and sterility 14 (2): 213 (1963)
Grumbach M.M., L.Wilkins
The pathogenesis and treatment of virilizing adrenal hyperplasia
Pediatrics 17: 418-427 (1956)

Harrison K.A., U.G.Lister
Successful pregnancy in a patient with adrenogenital syndrom
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth.73: 493-495 (1966)

Herrmann W., L.Silvermann
Excretion of pregnane - 3 -α, 17α, 2oα -triol in pregnancy
J.Clin.Endocr. 17: 1482 (1957)

Huber und Hiersche
Praxis der Gynäkologie im Kindes und Jugendalter
Thieme Verlag 1977, P. 13o-133

Hughes I.A., G.F.Read
Menarche and Subsequent Ovarian Function in Girls with CAH
Hormone Res. 16: 1oo-1o6 (1982)

Jtelson J., N.M.Kaori, B.Eckerling
Normal delivery in a case of adrenogenital syndrome
Acta Endocr 38: 473 (1961)

Jailer J.W., J.J.Gold, R.van de Wiele, S.Liebermann
17α hydroxyprogesterone and 21-desoxyhydrocortisone; their metabolism and possible role in cong.adrenal virilism
J.Clin.Invest. 34: 1639 (1955)

Jones H.W. and G.S.E.Jones
The gynecological aspects of adrenal hyperplasia and allied discorders
Am.J.Obstet.Gynecol. 68: 133o-1365 (1954)

Jones H.W.Jr., S.B.Verkauf
Surgical treatment in CAH age at operation and other prognostic factors
J.of Obstet.Gynecol. 36: 1-3 (197o)

Jones H.W.,Verkauf B.S.
CAH: age at menarche and related events at puberty
Am J. Obstet.Gynecol. 1o9: 292-297 (1971)

Jones H.W.Jr.
A long look at the adrenigenital syndrome
The Johs Hopkins Medical Journal 145: 143-149 (1979)

Keye W.R.Jr., R.B.Jaffe
Modulation of pituitary gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone by estradiol
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 8o5-81o (1974)

Kiessling W., G. Schwarz
Zur Genese des Hypogonadismus beim kongenitalen adrenodenitalen Syndrom
Arch. f. Klin. Exp. Dermatol. 227: 684-687 (1966)

Kirkland J., R. Kirkland, L. Librik, G. Clayton
Serum gonadotropin levels in female adolescents with CAH
J. Pediatr. 84: 411-414 (1974)

Kirkland R.T., B.S. Keenan et.al.
Long-term Follow-up of Patients with CAH in Houston
In: CAH ed by P. Lee *
pp. 28o-282 (1977)

Klingensmith G.J., Garcia S.C., Jones H.W.,Migeon C.J. Blizzard R.M.
Glucocorticoid treatment of girls with CAH : effects on height sexual maturation and fertility.
J. Pediatr. 9o : 966 - 1oo4 (1977 a)

Klingensmith G.J., S.C.Garcia, H.W.Jones, C.J.Migeon
Linear Growth,Age of Menarche and Pregnancy Rates in Females with Steroid-treated CAH at the Johns Hopkins Hospital
Jn: CAH ed by P.Lee pp 356 - 359 (1977 b)*

Knorr D.,O.Butenandt.
Verfrühte und verspätete Pubertät
Fortschr.Med 96 Jg. Nr.1o 528 - 529 (1978)

Knorr D., O.Butenandt, F.Bildingmaier
Physiologie und Pathologie der Pubertät der Mädchen
Deutsches Ärzteblatt Heft 11: 7o7 - 712 (1979)

Labhardt A.
Klinik der inneren Sekretion
3. Auflage 1978, Springer-Verlag Berlin/Heidelb./New Y.
Seite 368,373,374,365,1o57.

Laron Z., A Pertzelan
The comparative effect of 6α- fluoroprednisone and 6α -methylprednisolone an d hydrocortison on linear growth of children with congenital adrenal virilism and Addison's disease
J. Pediatr. 73: 774 ; (1968)

Leichter S.B., L.S. Jacobs
Normal gestation and diminished androgen responsiveness in an untreated patient with 21-hydroxylase deficiency
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 575-582 (1976)

Levine L.S., S. Korth-Schutz et. al.
Disordered Puberty in Treated CAH
In: CAH ed.by P. Lee*
pp. 361-378 (1977)

Louvet J.P., S.M. Harman, J. R. Schreiber et.al.
Evidence for a role of androgens in follicular maturation
Endocrinology 97: 366-372 (1975)

Mallampati R.S., D.C. Johnson
Serum and pituitary prolactin LH and FSH in androgenized female and normale male rats treated with various doses of estradiol benzoate
Neuroendocrinology 11: 46 (1973)

Mason A.S.
Pregnancy in an adrenal pseudohermaphrodite treated with cortisone
Brit. Med. J. Nr.1: 1oo3-1oo4 (1961)

Mauthe, Laspe, D. Knorr
Zur Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms
München 1963 - 1972
Klin. Paediat. 189: 172-176 (1977)

Mc Coy J.B.Jr.
Pregnancy in a case of adrenal hyperplasia
N. Carolina Med. J. 22: 6o4 (1961)

Money J.
Hermaphroditism, gender and precocity in hyperadrenocorticism: psychiological findings
Bull. Johns Hopkins Hosp. 96: 253 (1955)

Money J., M. Schwartz
Dating, romantic and non-romàntic friendship and sexuality in 17 early treated adrenogenital females aged 16 -25
In: CAH ed.by P. Lee*
pp. 419-432 (1977)

Mori Norimasa et.al.
Congenital adrenogenital syndrome and successful pregnancy
Obstet.Gynecol. 35: 394-4oo (197o)

New M.I.
Congenital adrenal hyperplasia
Ped.Clin.N.Amer. 15: 395-4o7 (1968)

New M.
Antenatal diagnosis of the adrenogenital syndrome
Lancet 197o I; 83

Overzier C.
Die Intersexualität
Thieme Verlag Stuttgart 1961
pp. 358-359; 363-367 (1961)

Pang S.,F.M.Kenny.,T.P.Foley, A.L.Drash
Growth and Sexual Maturation in Treated CAH
Jn : CAH ed by P.Lee*
pp. 238-246 (1977)

Penny R., N.O.Olambiwonnu, S.D.Frasier
Precious puberty following treatment in an six-jear-old male with CAH: studies of serum luteinizing hormone (LH) serum follicular stimulating hormone (FSH) and plasma testosterone.
J.of Clin.Endocrinol. Metab: 36; 92o-924 (1973)

Pertzelan A.,Laron Z.,M.Adler-Bier,R.Prager-Lewin, Kaufmann H.
Gonadotropin release untreated congenital virilising adrenal hyperplasia
Archives of Diseases of Childhood 53: 3o5-3o7 (1978)

Pham-Huu-Trung M.T. et.al.
Plasma aldosterone concertrations related to 17α-hydroxyprogesterone in CAH
Acta endocr. (Kbh) 82: 572 (1976)

Prader A.
Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus des kong.adrenogenitalen Syndroms
Helv. Paediatr. Acta 3: 234-243 (1954)

Prader A., G.J.P.A. Anders and H. Habich
Zur Genetik des kongenitalen adrenog. Syndroms
(virilisierende NNR-Hyperplasie)
Helv. Paediatr. Acta 17: 271-284 (1962)

Prader A., M. Zachmann etal
Normal Spermatogenesis in Adult Males with CAH
after Discontinuation of Therapy
In: CAH ed by P. Lee 1977 *
pp. 397-401 (1977)

Prader A.
Wachstum und Entwicklung
In: Klinik der Inneren Sekretion ed.by A.Labhardt
3. Auflage 1978 Springer-Verlag Berlin/Heidelb./New Y.
pp.

Prader A., Zachmann
Das adrenogenitale Syndrom
In: Klinik der inneren Sekretion ed. by A.Labhardt
3. Auflage 1978 Springer-Verlag Berlin/Heidelb./New Y.
pp. 363

Qazi Q.H., M. H. Thompson
Genital changes in congenital virilizing
adrenal Hyperplasia
J. Pediatr. 80: 653-654 (1972)

Reiter E. O., M.M. Grumbach, S.L.Kaplan, F.A.Conte
The response of pituitary gonadotropes to synthetic
LRF in children with glucocorticoid-treated CAH:
lack of effect of intrauterine and neonatal
androgen excess
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 318-325; 38 (1975)

Richards G.E., D.M. Styne, F. A. Conte et. al.
Plasma Sex Steroides and Gonadotropins in
Pubertal Girls with CAH : Relationship to Men-
strual Disorderes
In: CAH ed by P. Lee 1977 *
pp. 387-396 (1977)

Richards G.E., M.M. Grumbach, S. L. Kaplan, F.A.Conte
The effect of long acting glucocorticiods on Menstrual Abnormalities in patients with virilizing CAH
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 12o8-1215 (1978)

Riddick D.H., C.B. Hammond
Long-term steroid therapy in patients with adrenogenital syndrome
Obstet. Gynecol. 45: 15-2o (1975a)

Rosenfield R., S. Bickel et al
Amenorrhea relates to Progestin Excess in CAH
Obstet. Gynecol. 56: 2o8-215 (Aug 198o)

Sas M.
Schwangerschaft und Geburt bei einer Patientin mit AGS
Gynaecologia 153: 177-187 (1962)

Schmidt-Matthiesen H.
Gynäkologie und Geburtshilfe
Schattauer-Verlag 1979 pp. 13-19

Scott R.B., L.R. Wharton
The effect of testosterone on experimental endometriosis in rhesus monkeys
Am. J. Obstet. Gynecol. 78: 1o2o-1o27 (1959)

Siebenmann R.E.
Die Pathologie der kong. adrenogenitalen Syndrome
Zürich, Juris Druck und Verlag (1963)

Sizonenko P.C., A.M. Schindler
Gonadotropins, testosterone and oestrogen levels in relation to ovarian morphology in 11β-hydroxylase deficiency
Acta Endocrinologica 71: 539-55o (1972)

Smith K.E., R.R. Alvarez
CAH: adolescent developement, ovulation, menstruation and pregnancy under influence of cortisone
J.Clin.Endocrinol. 14: 8o9 (1954)

Smith K.D., E. Steinberger, W.H. Perloff
Polycystic ovarian disease
Am. J. Obstet. Gynecol. 93: 995 (1965)

Southren A.L., A. Saito, A. Laufer
Urinary hormone studies in untreated CAH during and after pregnancy
J.Clin.Endocrinol. 21: 675 (1961)

Speroff L.
The adrenogenital syndrome and its obstetrical aspects
Obstet. Gynecol. Survey 2o: 185-214 (1965)

Stempfel R.S.Jr. etal.
Pituitary growth hormone suppression with low-dosage, long-acting corticoid administration
J. Pediatr. 73: 676 (1968)

Stevens V.C., J.W. Goldzieher
Urinary excretion of gonadotropins in CAH
Pediatrics 41: 421-427 (1968)

Stewart J.S.S.
A fertile male with untreatde adrenal hyperplasia
Acta Endocrinol.(Kbh)Suppl. 51: 661 (196o)

Stöckli A., M. Keller
Kongenitales Adrenogenital-syndrom und Schwangerschft
Schweiz, med. Wschr. 99: 126-128 (1969)

Swyer G.J.M., D.G. Bonham
Successful pregnancy in a female pseudohermaphrodite
Brit. Med. J.1;Nr.1: 1oo5-1oo6 (1961)

Tanner J.M.
Wachstum und Reifung des Menschen
Stuttgart, Thieme Verlag 1962

Taylor E.S.
Discussion on paper by Wilson R.B. and Keating F.R.
Amer. J. Obstet. Gynec. 76: 396 (1958)

Urban M.A., P.A. Lee, J.C. Migeon et al
Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia
New England Journal of Medicine 299: 1395-1396 (1978)

Vant J.R., R.H. Horner
Adrenogenital Syndrome: Absence of the vagina with pregnancy and successful delivery
Amer. J. Obstet. Gynec. 85: 355 (1963)

Verjans H.L., K.B. Eik-Nes
Hypothalamic-pituitary-testicular system and adrenocortical function
Acta Endocrinol.(Kbh). 81: 198-2o7 (1975)

Vierhapper H., W. Waldhäusl
Freisetzung von LH und FSH nach verabreichung eines LH-RH-Analogons bei Patienten mit AGS
Andrologia 11(6): 445-448 (1979)

Vihko R., D. Apter
The role of androgens in adolescent cycles
J. Steroid. Biochem. 12: 369-373 (198o)

Wang C.F., S.S.C. Yen
Direct evidence of estrogen modulation of pituitary sensivity to luteinizing hormone-releasing factor during the menstrual cycle
J. Clin. Invest. 55: 2o1-2o4 (1975)

Wentz A.C., S.C. Garcia, G.J. Klingensmith, C.J. Migeon, G.S. Jones
Gonadotropin Output and Response to LRF-Administration in Congenital Virilizing Adrenal Hyperplasia

Wentz A.C., S.C. Garcia, G.J. Klingensmith et al
Hypothalamic Maturation in CAH:
Pulsatile Gonadotropin Output and Response to Luteinizing Hormone- Releasing Hormone Administration
In: CAH ed by P. Lee 1977*
pp. 379-386 (1977)

Whitelaw M.G.
Statistical evaluation of female fertility
Fertil. Steril. 11: 428-436 (196o)

Wilhelm S.F., R.G. Marks
Cortisone and adrenalectomy in treatment of sterility in womwn with adrenogenital syndrome
J. Urol. 73: 17 (1955)

Wilkins L., R.A. Lewis, K. Klein, E. Rosenberg
Suppression of androgen secretion by cortisone in case of CAH preliminary report
Bull. Johns Hopkins Hosp. 86: 249-255 (195o)

Wilkins L., R.M. Blizzard and C.J. Migeon
In: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence
Ed. 3, Charles C. Thomas
Springfield, Illinios
pp. 4o1-411 ; (1965)

Wilson R.B., F.R. Keating
Pregnancy following treatment of CAH with cortisone
Am. J. Obstet. Gynec. 76: 388-396 (1958)

Yamashita T., F. Kozakee
Pregnancy and delivery al term by long-term cortisone treatment of a congenital adrenocortical hyperplasia
Endocr. jap. 3: 176 (1956)

Yen S.S.C.
The polycystic ovary syndrome
Clin. Endocrinol. 12: 177-2o8 (198o)

Zander J., K. Holzmann
Störungen des menstruellen Zyklus und ihre Behandlung
In: Gynäkologie und Geburtshilfe BdI
hrsg. von O. Käser
Thieme Verlag Stuttgart 1969

Anmerkung zum Literaturverzeichnis:

Erklärung der Abkürzungen:

" AGS" = Adrenogenitales Syndrom

" CAH" = Congenital Adrenal Hyperplasia

* Die mehrmals erwähnte Schrift " CAH ed by P. Lee " lautet im vollständigen Zitat:
Congenital Adrenal Hyperplasia
Lee P.A., L.P. Plotnick, A.A.Kowarski, and C.J. Migeon (eds.)
Baltimore, Unsiversity Park Press 1977

L E B E N S L A U F

Monika Elisabeth Grau

16. o4. 1957	Geburt in München als Tochter des Architekten Alfred Grau und seiner Ehefrau Elisabeth Grau

Schulbesuche:

1963 - 1967	Besuch der Volksschule Planegg
1967 - 1976	Besuch des wirtschaftswissenschaftlichen Adolf-Weber-Gymnasiums in München
Mai 1976	Abitur am Adolf-Weber-Gymnasium Gewährung eines Stipendiums nach dem Bayerischen Begabtenförderungsgesetz

Studium:

1972	Erste-Hilfe-Grundkurs beim Malteser - Hilfsdienst
Nov 1976	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Aug 1978	Ärztliche Vorprüfung
Aug 1979	Erster Teil des Staatsexamens
Feb 198o	Beginn der Promotionsarbeit mit dem Thema: " Menarche, Zyklus und Fertilität bei Patientinnen mit Adrenogenitalem Syndrom " bei Prof. D. Knorr, Universitätskinderklinik München
März 1982	Zweiter Teil des Staatsexamens
Apr 1982 bis März 1983	Praktisches Jahr mit Wahlfach Gynäkologie/Geburtshilfe
o7. o4.1983	Schriftlicher Teil und 22. o4. 1983 Mündlicher Teil des Dritten Staatsexamens
Mai 1983	Apprbation als Arzt